



# Boletim do curso de Medicina

**Coordenador do curso:** Prof. Edevarde José de Araújo **Subcoordenador do curso:** Prof. Antônio Reis de Sá Júnior **Chefe de Expediente:** Lucas Indalêncio de Campos  
**Editor:** Prof. Fabrício de Souza Neves [fabricao.souza.neves@ufsc.br](mailto:fabricao.souza.neves@ufsc.br)  
**Editora Assistente:** Nayare Claro

**Novembro 2024**

**Volume 10 – Fascículo 3**

Indexado no Google Acadêmico

**Universidade Federal de Santa Catarina**  
Campus João David Ferreira Lima Centro de Ciências da Saúde Coordenadoria do Curso de Medicina Bloco didático-pedagógico (E3) Hospital Universitário (1º andar) – Trindade, Florianópolis, SC CEP 88040-970 (48) 3721-2282 [medicina@contato.ufsc.br](mailto:medicina@contato.ufsc.br)

## ÍNDICE

### Artigos originais

**Preditores da escolha da especialidade por egressos do curso de medicina da Universidade Federal de Santa Catarina: estudo transversal.....28**

### Artigos de revisão

**Avaliação da eficácia da adição de ensifentrina ao tratamento com tiotrópio em comparação com o uso exclusivo de tiotrópio: uma revisão sistemática e meta-análise.....37**

**Litíase Renal: fatores de risco, aspectos morfofuncionais e sinais clínicos.....44**

# Artigos originais

## Preditores da escolha da especialidade por egressos do curso de medicina da Universidade Federal de Santa Catarina: estudo transversal

Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho,<sup>1</sup> Daniel Schmitt<sup>2</sup>

1. Professor do Departamento de Cirurgia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.
2. Estudante do Curso de Graduação em Medicina, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

### Resumo

**Introdução.** Diversos fatores influenciam a escolha de especialidade entre estudantes de medicina. **Objetivos.** Identificar os principais preditores de escolha de especialidade entre formados em medicina. **Método.** Uma pesquisa com 33 itens foi aplicada a uma amostra estratificada de formados entre 2000 e 2021. A pesquisa avaliou fatores que influenciam a escolha de especialidade, níveis de satisfação, engajamento e realização. A regressão logística multinomial foi usada para determinar os preditores de escolha de especialidades cirúrgicas ou de apoio em comparação às clínicas. **Resultados.** Dados de 335 participantes revelaram que a preferência por problemas cirúrgicos (OR = 7,6;  $p < 0,001$ ), sexo masculino (OR = 2,77;  $p = 0,04$ ), altas expectativas de renda (OR = 2,28;  $p = 0,01$ ) e atenção secundária (OR = 1,78;  $p = 0,01$ ) favoreceram as especialidades cirúrgicas em relação às clínicas. Conformidade da residência com as regras nacionais (OR = 0,63;  $p = 0,03$ ), preferência por prática solo (OR = 0,61;  $p = 0,01$ ), equilíbrio entre vida profissional e pessoal (OR = 0,59;  $p < 0,001$ ), atenção terciária (OR = 0,54;  $p = 0,01$ ) e preferência por problemas clínicos (OR = 0,39;  $p < 0,001$ ) favoreceram as especialidades clínicas em relação às cirúrgicas. O sexo masculino (OR = 3,26;  $p = 0,01$ ) e a preferência por problemas cirúrgicos (OR = 2,69;  $p < 0,001$ ) aumentaram a probabilidade de escolha de especialidades de apoio em relação às clínicas. **Conclusões.** Os principais preditores da escolha de especialidade incluem gênero, tipo de problema, expectativas de renda, equilíbrio entre vida pessoal e profissional, conformidade com as regras de residência e tipo de atenção no sistema de saúde.

**Palavras-chave:** educação médica; escolha de carreira profissional; internato e residência

**Autor para contato:** Daniel Schmitt. E-mail ds77222@gmail.com

DOI:10.32963/bcmufsc.v10i3.7833

### Introdução

Vários fatores afetam a escolha de especialidade dos estudantes de medicina, como experiências durante a graduação, influência de modelos de conduta, perspectivas sobre o equilíbrio entre vida pessoal/profissional e rendimentos financeiros.<sup>1</sup> Os cinco principais fatores que determinam a escolha da especialidade pelos especialistas incluem sua própria aptidão, equilíbrio entre vida pessoal e trabalho, desejo pessoal, desafio intelectual e horas/condições de trabalho aceitáveis. Os traços de personalidade também têm demonstrado influenciar a escolha da especialidade.<sup>3</sup> O grau de realização das expectativas, o nível de satisfação e o engajamento com a especialidade têm sido associados à qualidade da saúde mental profissional, com níveis mais elevados de

depressão, burnout e dependência química sendo mais frequentes entre indivíduos que exibem níveis mais baixos de satisfação, realização e engajamento na carreira.<sup>4-6</sup> Além disso, diferenças nas rotas de carreira e ambientes educacionais e culturais distintos podem afetar a dinâmica de escolha da carreira.<sup>1</sup> Orientar os estudantes de medicina na escolha da especialidade é uma necessidade não atendida em muitas escolas médicas.<sup>7</sup> O conhecimento sobre a dinâmica da escolha de especialidades entre egressos dos cursos de medicina é crucial para melhorar as estratégias de aconselhamento focadas nos principais determinantes locais das opções de especialidade.<sup>8</sup>

## Objetivos

---

Este estudo teve como objetivo responder às seguintes perguntas: "Quais têm sido os preditores de escolha de especialidade entre os formados da nossa universidade nas últimas duas décadas?" "Em que medida as expectativas em relação à especialidade foram atendidas?" "Quão satisfeitos e engajados estão nossos egressos com suas especialidades após anos de prática?" e "Como a realização das expectativas, a satisfação e o engajamento se correlacionam entre si?"

## Método

---

### Características do estudo, aspectos éticos e diretrizes de relatório.

Este estudo observacional, transversal, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Institucional (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética: 55845522.2.0000.0121). O consentimento informado por escrito foi obtido dos participantes. O estudo segue as diretrizes do STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).<sup>9</sup>

### Participantes

A amostra do estudo consistiu em egressos do curso de medicina da Universidade Federal de Santa Catarina entre 2000 e 2021, estratificados por ano de formatura e gênero. Os sujeitos elegíveis foram identificados com autorização do banco de dados de egressos e do Sistema de Controle Acadêmico de Graduação da instituição. Os critérios de inclusão foram a disponibilidade de um endereço de e-mail válido ou número de telefone no registro, formatura dentro do período do estudo e concordância em participar. Os critérios de exclusão incluíram ano de formatura fora do período do estudo, não disponibilidade de dados de contato ou recusa em participar.

### Desenvolvimento do questionário

Com base em estudos anteriores, os autores construíram uma lista de 33 itens de fatores para a escolha de uma especialidade médica.<sup>1, 2, 10</sup> Uma amostra aleatória estratificada Bol Curso Med UFSC 2024; 10 (3)

de 20 especialistas em clínica médica, cirurgia, ginecologia, pediatria ou medicina social foi selecionada a partir da lista de docentes de medicina para compor um painel de especialistas que selecionou os itens finais do questionário do estudo. Os 33 itens potenciais foram incluídos em uma pesquisa eletrônica. Cada item foi classificado quanto à adequação para responder à pergunta do estudo (0 = absolutamente irrelevante; 5 = absolutamente relevante) e quanto às sugestões sobre a construção semântica e gramatical em escalas de 6 pontos. Após obter as respostas de todos os membros do painel, a mediana e o intervalo interquartil (IQR) foram estimados para cada item. Os itens com intervalos interquartis maiores que um ponto foram considerados não consensuais e foram enviados de volta ao painel para uma nova avaliação. O processo foi repetido até que todas as classificações de itens tivessem um IQR menor ou igual a 1, ou nenhum consenso fosse obtido após três rodadas. Os itens foram incluídos no questionário se a mediana de relevância fosse igual ou maior que três. Itens com escores de relevância abaixo de três foram considerados irrelevantes para os propósitos do estudo e não foram incluídos no questionário.

### Descrição do questionário

O questionário final de 33 itens consistiu em 22 itens que abordavam o tipo de influência na escolha da especialidade, cada um avaliado em uma escala numérica de 7 pontos (-3 = influência mais negativa; 0 = sem influência; +3 = influência mais positiva). Três itens adicionais avaliaram o nível de satisfação, engajamento e realização das expectativas com o exercício da especialidade. A pergunta "Quão satisfeito você está atualmente com sua escolha de especialidade?" (0 = muito insatisfeito; 4 = muito satisfeito) avaliou o nível de satisfação.<sup>5</sup> Para avaliar o engajamento na especialidade, os participantes foram questionados: "Que conselho você daria a um estudante que está considerando se inscrever em sua especialidade?"<sup>11, 12</sup>. As respostas foram medidas em uma escala categórica: 0 = Desista, não vale a pena; 1 = Vá em frente, mas não

reclame nem me culpe; 2 = Vá em frente, você pode gostar; ou 4 = Vá em frente, você não vai se arrepender. A pergunta "Em que medida as principais expectativas em relação à sua atual especialidade foram atendidas?" avaliou o cumprimento das expectativas com a prática da especialidade.<sup>6</sup> (0 = Eu não tinha expectativas, 1 = Abaixo das minhas expectativas, 2 = Atendeu minhas expectativas ou 3 = Superou minhas expectativas). Dez itens abordaram os dados demográficos da amostra: data de nascimento, gênero autodeclarado, especialidade, ano de formatura, posição atual (residente ou especialista) e ano de conclusão da residência. A idade, o tempo desde a formatura e a conclusão da residência foram calculados.

### **Estratégia de amostragem e distribuição do questionário**

Uma lista de sujeitos elegíveis foi criada em uma planilha do Microsoft Excel (Microsoft Corp, Redmond, WA, EUA). Os registros foram ordenados de acordo com o ano de formatura e gênero. Números pseudo-aleatórios foram atribuídos a cada indivíduo em cada estrato. Subamostras proporcionais com base no número disponível de graduados em cada estrato foram extraídas para produzir uma relação de 1:1 entre gênero e ano de formatura em cada subamostra. E-mails personalizados contendo uma mensagem de convite e o link para o questionário eletrônico (Google Forms, Google, Mountain View, CA, EUA) foram enviados aos indivíduos selecionados. Três lembretes semanais foram enviados. As respostas ao questionário foram armazenadas em uma planilha do Microsoft Excel e codificadas para análises estatísticas. Os dados foram excluídos se a especialidade do residente ou especialista estivesse ausente. Variáveis binárias fictícias foram criadas para cada especialidade relatada. As especialidades foram agrupadas em especialidades clínicas, cirúrgicas ou de apoio usando os critérios: especialidades clínicas compreendiam áreas da medicina focadas em órgãos específicos, processos patológicos ou grupos etários (por exemplo, neurologia, nefrologia e pediatria); especialidades cirúrgicas compreendiam aquelas

dedicadas ao diagnóstico e tratamento de doenças utilizando a cirurgia como habilidade especializada, enquanto especialidades de apoio compreendiam aquelas nas quais o conhecimento especializado e equipamentos são usados para apoiar os processos de cuidados médicos ou cirúrgicos (por exemplo, patologia, radiologia e anestesiologia).<sup>13-14</sup> O tempo desde a formatura e conclusão da residência foi computado como o número bruto de anos em relação a 2022.

### **Estatísticas descritivas**

Variáveis categóricas foram resumidas como frequência e porcentagem. Variáveis numéricas foram resumidas como média  $\pm$  desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, dependendo da aderência ou não à distribuição normal, conforme determinado pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

### **Estatísticas univariadas**

As pontuações dos potenciais fatores associados à escolha de especialidade foram comparadas entre os grupos de especialidades utilizando os testes de Kruskal-Wallis (K-W) e Mann-Whitney, sendo este último utilizado para identificar diferenças entre especialidades caso o teste K-W indicasse diferenças significativas. O nível de significância corrigido de Bonferroni foi estabelecido em  $p < 0,0125$  para comparações entre especialidades. As variáveis que apresentaram valores de  $p < 0,2$  nas análises univariadas foram incluídas em um modelo de regressão logística multinomial, usando o grupo de especialidades como a variável dependente e assumindo a especialidade clínica como a categoria de referência. O ajuste do modelo foi avaliado usando o teste de razão de verossimilhança e estimando as estatísticas de ajuste de Pearson. A associação entre as categorias de pontuação de satisfação, engajamento e realização foi comparada entre os grupos de especialidades utilizando os testes qui-quadrado. As pontuações medianas foram comparadas utilizando a ANOVA unidirecional de Kruskal-Wallis. Os coeficientes de rho de Spearman foram estimados para quantificar

correlações entre os construtos. Intervalos de confiança (95%) para os coeficientes de rho foram estimados utilizando a transformação de Fisher de r-para-z.<sup>15</sup>

### Cálculo do tamanho da amostra

O tamanho da amostra para a pesquisa foi estimado em 323 participantes, assumindo uma população finita de 1.888 indivíduos, uma margem de erro de 5% e um nível de confiança de 95%. Considerando uma taxa de resposta de 30% (almejando 364 participantes), foram feitos 1.103 convites na primeira rodada e 708 na segunda rodada de convites. O método proposto por Pate e colaboradores foi utilizado para estimar o tamanho da amostra para a regressão multinomial.

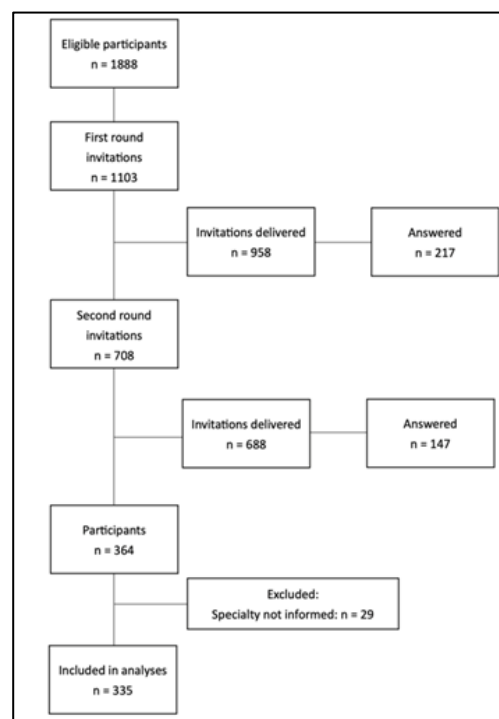
### Software

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o Microsoft Excel versão 16.8 (Microsoft Corp, Redmond, WA, EUA) e o ambiente R.<sup>16</sup> Os cálculos de tamanho da amostra foram realizados no software G\*Power.<sup>17</sup>

## RESULTADOS

### Participantes

Entre 2.069 graduados (2000–2021), 1.888 (91,2%) eram elegíveis. Duas rodadas de e-mails resultaram em 364 respostas (22,1%), das quais 335 foram incluídas na análise. (Figura 1).



**Figura 1.** Diagrama de fluxo do estudo

Cento e oitenta e sete participantes (55,8%) exerciam especialidades clínicas, 99 (29,6%) especialidades cirúrgicas e 49 (14,6%) especialidades de apoio (Tabela 1).

**Tabela 1.** Dados demográficos dos participantes conforme tipo de especialidade médica

Variável	Especialidades clínicas (n=187)	Especialidades cirúrgicas (n=99)	Especialidades de apoio (n=49)
Idades (anos) <sup>a</sup>	36.25 ± 6.27	37.27 ± 5.05	36.1 ± 5.16
Gênero (masculino/feminino/não informado) <sup>b</sup>	109/76/2	44/55/0	16/32/1
Tempo desde a graduação (anos) <sup>a</sup>	11.24 ± 4.94	12.12 ± 5.14	10.08 ± 4.39
Condição (especialista/residente) <sup>b</sup>	153/34	85/14	39/10
Tempo desde a residência (anos) <sup>a</sup>	6.92 ± 4.87	7.27 ± 5.35	4.95 ± 4.40

Fonte: os autores. Notas: a: dados apresentados como média ± desvio padrão; b: dados apresentados como frequências

### Classificação dos fatores

As pontuações medianas (IQR) estão mostradas na Tabela 2

**Tabela 2.** Comparações entre grupos de especialidades nas classificações da influência dos fatores na escolha individual da especialidade

Fatores	Geral
Residência credenciada por órgão nacional	3 (1-3)
Identificação com a especialidade como estudante	2 (1-3)
Nível percebido de satisfação do especialista	2(1-3)
Modelos de referência	2(1-3)
Demanda de mercado	2(1-3)
Expectativa de equilíbrio entre vida pessoal/profissional	2(1-3)
Estágio na especialidade	2(0-3)
Ganho financeiro esperado	1(1-2)
Conformidade da residência com as regras da residência	1(0-3)
Duração do treinamento de residência	1(0-3)
Preferência por problemas clínicos	1(0-2)
Trabalho em cuidados terciários	1(0-2)
Preferência por problemas cirúrgicos	0(0-2)
Preferência por problemas diagnósticos	0(0-2)
Moradia oferecida pelo programa de residência	0(0-1)
Trabalho em cuidados secundários	0(0-1)
Prática em grupo	0(0-1)
Prática solo	0(0-1)
Facilidade de entrada no programa de residência	0(-2-0)
Trabalho em cuidados primários	0(-2-1)
Influência familiar	0(-1-0)
Carga de plantões e turnos noturnos	-1 (-3-0)

Fonte: autores

Os valores de Odds Ratio de cada fator preditor em associação à escolha do tipo de especialidade médica estão apresentados na Tabela 3.

**Tabela 3.** Preditores da escolha do tipo de especialidade

Fator	OR (IC 95%)	Valor de p
<b>Fatores que influenciam a escolha de uma especialidade cirúrgica em vez de clínica</b>		
Preferência por problemas cirúrgicos	7,6 (4,43 – 13,01)	0,00
Gênero masculino	2,77 (1,04 – 7,36)	0,04
Expectativa de ganho financeiro	2,28 (1,23 – 4,24)	0,01
Trabalhar em atendimento secundário	1,78 (1,2 – 2,65)	0,01
Conformidade da residência com as regras da comissão credenciadora	0,63 (0,42 – 0,94)	0,03
Prática solo	0,61 (0,42 – 0,89)	0,01
Expectativa de equilíbrio vida pessoal/profissional	0,59 (0,42 – 0,84)	0,00
Trabalhar em atendimento terciário	0,54 (0,35 – 0,83)	0,01
Preferência por problemas clínicos	0,39 (0,26 – 0,61)	0,00
Residência credenciada por conselho nacional	1,54 (0,99 – 2,39)	0,05
Preferência por problemas diagnósticos	1,44 (0,95 – 2,16)	0,08
Facilidade de entrada no programa de residência	1,29 (0,91 – 1,85)	0,16
Estágio em especialidade	1,21 (0,86 – 1,69)	0,27
Carga de trabalho de plantões e turnos noturnos	1,02 (0,78 – 1,34)	0,86
Identificação com a especialidade como estudante de medicina	1,01 (0,72 – 1,42)	0,95
Moradia oferecida pelo programa de residência	0,95 (0,72 – 1,26)	0,72
Prática em grupo	0,95 (0,67 – 1,35)	0,78
Demanda de mercado	0,95 (0,53 – 1,7)	0,85
Duração do treinamento da residência	0,94 (0,65 – 1,36)	0,74
Modelos de papel (role models)	0,9 (0,61 – 1,34)	0,61
Influência familiar	0,84 (0,61 – 1,16)	0,29
Trabalhar em atendimento primário	0,81 (0,56 – 1,18)	0,28
Nível percebido de satisfação do especialista	0,69 (0,43 – 1,13)	0,14
<b>Fatores que influenciam a escolha de uma especialidade de apoio em vez de clínica</b>		
Gênero masculino	3,26 (1,27 – 8,41)	0,01
Preferência por problemas cirúrgicos	2,69 (1,74 – 4,16)	0,00
Preferência por problemas clínicos	0,42 (0,28 – 0,63)	0,00
Expectativa de ganho financeiro	1,66 (0,98 – 2,81)	0,06
Residência credenciada por conselho nacional	1,5 (0,97 – 2,3)	0,07
Preferência por problemas diagnósticos	1,39 (0,96 – 2,02)	0,08
Demanda de mercado	1,3 (0,72 – 2,35)	0,39
Moradia oferecida pelo programa de residência	1,26 (0,96 – 1,67)	0,10
Prática em grupo	1,26 (0,89 – 1,78)	0,19

Carga de trabalho de plantões e turnos noturnos	1,19 (0,92 – 1,54)	0,19
Duração do treinamento da residência	1,16 (0,8 – 1,67)	0,44
Trabalhar em atendimento primário	1,09 (0,75 – 1,57)	0,67
Trabalhar em atendimento secundário	1,06 (0,73 – 1,55)	0,75
Facilidade de entrada no programa de residência	1,04 (0,75 – 1,44)	0,84
Estágio em especialidade	0,99 (0,73 – 1,35)	0,95
Influência familiar	0,97 (0,72 – 1,32)	0,86
Nível percebido de satisfação do especialista	0,93 (0,58 – 1,47)	0,75
Identificação com a especialidade como estudante de medicina	0,88 (0,63 – 1,21)	0,42
Trabalhar em atendimento terciário	0,81 (0,55 – 1,19)	0,28
Prática solo	0,77 (0,55 – 1,09)	0,14
Expectativa de equilíbrio vida pessoal/profissional	0,76 (0,53 – 1,09)	0,13
Modelos de papel (role models)	0,74 (0,51 – 1,07)	0,11
Conformidade da residência com as regras da comissão credenciadora	0,7 (0,46 – 1,07)	0,10

Fonte: Os autores.

Nota: A tabela inclui todos os fatores identificados em análises univariadas como preditores potenciais da escolha de especialidade. Os dados são relatados como razões de chances (odds ratios) e seus respectivos intervalos de confiança de 95%, bem como os respectivos valores de p.

### Percepções sobre a prática da especialidade (satisfação, engajamento e realização)

Os níveis medianos de satisfação foram 3 (25<sup>o</sup> – 75<sup>o</sup> percentis = 3 – 4) para especialidades clínicas, cirúrgicas e de apoio ( $p = 0,61$ ). Os seguintes padrões de resposta foram encontrados entre os entrevistados que praticavam especialidades clínicas, cirúrgicas e de apoio, respectivamente: três (1,6%), dois (2%) e dois (4,1%) responderiam a um estudante de medicina perguntando sobre sua especialidade: "Desista, não vale a pena." Treze (7%), 11 (11%) e 9 (18%) responderiam: "Vá em frente, mas não reclame nem me culpe." 116 (62%), 62 (62%) e 28 (57%) responderiam: "Vá em frente, você pode gostar," e 55 (29%), 24 (24%) e 10 (20%) responderiam: "Vá em frente, você não vai se arrepender." ( $p = 0,22$ ).

As pontuações medianas de realização das expectativas foram 2 (25<sup>o</sup> – 75<sup>o</sup> percentis = 2 – 3), 2 (25<sup>o</sup> – 75<sup>o</sup> percentis = 2 – 2,5) e 2 (25<sup>o</sup> – 75<sup>o</sup> percentis = 2 – 3) entre os médicos nas especialidades clínicas, cirúrgicas e de apoio, Bol Curso Med UFSC 2024; 10 (3)

respectivamente ( $p = 0,39$ ), indicando realização das expectativas em relação à prática da especialidade escolhida. Correlações positivas significativas foram encontradas entre o nível de satisfação, realização das expectativas ( $\rho = 0,43$ ; IC 95% = 0,33 – 0,51;  $p = 0,01$ ) e engajamento ( $\rho = 0,46$ ; IC 95% = 0,36 – 0,54;  $p = 0,01$ ). Além disso, a realização das expectativas foi positivamente relacionada ao engajamento ( $\rho = 0,37$ ; IC 95% = 0,27 – 0,46;  $p = 0,01$ ).

## DISCUSSÃO

Traços de personalidade afetam a escolha de especialidades orientadas para pessoas (ex.: medicina de família, medicina interna) ou especialidades orientadas para técnicas (ex.: anestesiologia, cirurgia).<sup>18,19</sup> Estudantes que escolhem especialidades orientadas para pessoas são mais propensos a serem influenciados por indivíduos (modelos de papel). Por outro lado, estudantes que escolhem especialidades orientadas para técnicas são mais influenciados por expectativas de altos rendimentos financeiros.<sup>20</sup>

Nossos resultados mostraram que os clínicos valorizam modelos de papel como influências positivas na escolha da especialidade clínica. De fato, o contato com modelos de papel durante a faculdade de medicina é um preditor crítico para o graduado escolher o treinamento de residência na especialidade do modelo de papel.<sup>21</sup> Homens são mais propensos a escolher especialidades cirúrgicas e de apoio, enquanto mulheres são mais propensas a escolher especialidades clínicas. Esses achados replicam resultados de outros autores, que mostram que o gênero teve o impacto mais significativo nas escolhas de especialidade e carreira.<sup>22</sup>

Além disso, as expectativas do mercado e de altos rendimentos financeiros favorecem positivamente a escolha de especialidades cirúrgicas. As demandas do mercado e melhores rendimentos aumentaram a atratividade da especialização e subspecialização em relação à medicina interna, pediatria e atenção primária.<sup>23</sup>

Outro achado interessante foi que expectativas mais altas sobre o equilíbrio vida

peçoal/profissional e conformidade com os Requisitos Comuns do Programa de Residência favoreceram a escolha de especialidades clínicas em detrimento das cirúrgicas, sugerindo que maiores demandas profissionais, carga de trabalho e horas de plantão não foram um grande problema para aqueles que buscavam uma especialidade cirúrgica. Estudos anteriores descobriram que cirurgiões demonstram maior "Grit" (paixão e perseverança por objetivos de longo prazo), e estudantes de medicina com interesse em especialidades cirúrgicas de "estilo de vida ruim" tendem a ter essa característica.<sup>24,25</sup>

A preferência por problemas clínicos ou cirúrgicos foi um fator significativo na escolha da especialidade. A preferência por problemas clínicos aumentou as chances de seguir uma especialidade clínica, enquanto a preferência por problemas cirúrgicos aumentou as chances de escolher uma especialidade cirúrgica ou de apoio.<sup>3</sup>

Práticas solo e em grupo diferem em termos de autonomia, tamanho da base de pacientes, relacionamento médico-paciente e médico-equipe, risco financeiro e obrigações de gestão.<sup>26</sup> A prática solo favoreceu a escolha de clínicos em detrimento de cirurgiões, sugerindo que os clínicos preferem níveis mais altos de autonomia, uma base de pacientes menor e melhores relações médico-paciente e médico-equipe, ao custo de maior risco financeiro e obrigações de gestão, que caracterizam a prática baseada em consultório. No entanto, esse achado contrasta com a forte influência do trabalho em uma instalação de atendimento terciário na escolha da especialidade dos clínicos. Se essa discrepância pode ser explicada pelo número relevante de médicos intensivistas em nossa amostra ou pelo interesse dos clínicos em fornecer um continuum de cuidados para pacientes crônicos, ainda precisa ser determinado.<sup>27</sup>

Níveis elevados de satisfação foram encontrados entre os participantes do estudo. A satisfação na carreira é definida como o nível de felicidade geral experimentado com a escolha profissional.<sup>5,28,29</sup> Além disso, foram encontrados

altos níveis de realização de expectativas. As expectativas incluem regimes de trabalho, salários, tipos de emprego e locais de prática.<sup>30</sup> O cumprimento das expectativas é um fator crítico na determinação da satisfação na carreira.<sup>29</sup>

Também encontramos altos níveis de engajamento entre os participantes deste estudo em todos os grupos de especialidades. O engajamento refere-se a um compromisso emocional com o trabalho ou organização, sendo definido como "um senso geral de estar energizado e apaixonado pelo trabalho e dedicado ao ambiente de trabalho". O engajamento profissional tem sido avaliado perguntando aos profissionais sobre a probabilidade de recomendarem positivamente seu trabalho ou organização para um amigo ou familiar; respostas negativas indicam falta de engajamento profissional.<sup>4,31</sup> Neste estudo, adaptamos a pergunta para: "Que conselho você daria a um estudante considerando aplicar-se à sua especialidade?"

Satisfação na carreira ou no trabalho, engajamento e realização estão fortemente correlacionados. Os três fatores são interdependentes e contribuem para o bem-estar geral profissional.<sup>32</sup> Nossos resultados confirmam a relação entre esses três construtos: satisfação no trabalho, engajamento e realização.

Algumas limitações devem ser reconhecidas. Primeiro, o estudo incluiu graduados de uma única instituição, então deve-se ter cuidado ao aplicar nossos resultados a outros contextos educacionais. Segundo, o pequeno número de entrevistados na maioria das especialidades impediu a avaliação de fatores preditivos da escolha por qualquer especialidade, de modo que os preditores encontrados no estudo só puderam discriminar as preferências por grupos de especialidades clínicas, cirúrgicas e de apoio. Terceiro, o viés de lembrança pode ter contaminado as respostas às pesquisas que abordam os fatores que contribuíram para as escolhas de especialidade dos médicos praticantes.<sup>2</sup> Finalmente, o viés de participação pode ter influenciado as respostas, com os respondentes sendo mais engajados ou

interessados em seu trabalho do que os não respondentes.<sup>6</sup>

## CONCLUSÕES

Os preditores da escolha de especialidade foram o gênero, o tipo de problemas (clínicos ou cirúrgicos) apresentados na especialidade, as expectativas de ganho financeiro, expectativas sobre o equilíbrio vida pessoal/profissional, a conformidade da residência com os requisitos estabelecidos pelo Comitê Nacional de Residência Médica, e o tipo e nível de prática dentro do sistema de saúde. Níveis elevados de satisfação e realização de expectativas em relação à especialidade escolhida foram encontrados entre os participantes. Além disso, a realização de expectativas, satisfação e engajamento com a especialidade escolhida foram construtos correlacionados.

## REFERÊNCIAS

- Querido SJ, Vergouw D, Wigtersma L, Batenburg RS, De Rond MEJ, Ten Cate OTJ. Dinâmica da escolha de carreira entre estudantes em cursos de graduação em medicina. Uma revisão sistemática BEME: Guia BEME No. 33. *Med Teach*. 2016;38(1):18–29.
- Cronin FM, Clarke N, Hendrick L, Conroy R, Brugha R. Fatores que influenciam a escolha de especialidade e o efeito do viés de recordação em descobertas de graduados irlandeses em medicina: um estudo transversal e longitudinal. *BMC Med Educ*. 2020 Dec 2;20(1):485.
- Borges NJ, Gibson DD. Padrões de personalidade de médicos em especialidades orientadas para pessoas e orientadas para técnicas. *Journal of Vocational Behavior*. 2005 Aug 1;67(1):4–20.
- Hodkinson A, Zhou A, Johnson J, Geraghty K, Riley R, Zhou A, et al. Associações de burnout médico com engajamento profissional e qualidade do cuidado ao paciente: revisão sistemática e meta-análise. *BMJ*. 2022 Sep 14;378:e070442.
- Leigh JP, Tancredi DJ, Kravitz RL. Satisfação profissional dos médicos por especialidade. *BMC Health Services Research*. 2009 Sep 16;9(1):166.
- Molwitz I, Kemper C, Stahlmann K, Oechtering TH, Sieren MM, Afat S, et al. Expectativas de trabalho, seu cumprimento e exaustão entre radiologistas de todos os níveis de carreira: o que pode ser aprendido com o exemplo da Alemanha. *Eur Radiol*. 2023 Aug;33(8):5664–74.
- Sastre EA, Burke EE, Silverstein E, Kupperman A, Rymer JA, Davidson MA, et al. Melhorias no bem-estar e orientação de carreira na escola de medicina: uma comparação entre aconselhamento individual e um Programa de Faculdade Consultiva. *Medical Teacher*. 2010 Oct 1;32(10):e429–35.
- Hur Y. Desenvolvimento de um modelo de coaching de carreira para estudantes de medicina. *Korean J Med Educ*. 2016 Mar;28(1):127–36.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. A declaração STROBE: diretrizes para relato de estudos observacionais. *Ann Intern Med*. 2007 Oct 16;147(8):573–7.
- Guilloux AGA, Ramos JA, Citron I, Roa L, Amundson J, Massenburg BB, et al. Perfil de recém-formados em medicina planejando seguir cirurgia, anestesia e obstetrícia no Brasil. *BMC Med Educ*. 2019 May 8;19(1):136.
- Frei E, Stamm M, Buddeberg-Fischer B. Programas de mentoria para estudantes de medicina - uma revisão da literatura no PubMed de 2000 a 2008. *BMC Medical Education*. 2010 Apr 30;10(1):32.
- Han ER, Chung EK, Oh SA, Woo YJ, Hitchcock MA. Experiência de mentoria e seus efeitos sobre internos médicos. *Singapore Med J*. 2014 Nov;55(11):593–7.
- Molleman E, Broekhuis M, Stoffels R, Jaspers F. Consequências de participar em reuniões multidisciplinares de equipe médica para especialidades cirúrgicas, não cirúrgicas e de suporte. *Med Care Res Rev*. 2010 Apr;67(2):173–93.
- Kruijthof C. *Doctors' Orders: Specialists' Day to Day Work and their jurisdictional Claims in Dutch Hospitals* [Internet]. [Rotterdam]: Erasmus University; 2005 [citado 2024 Jan 20]. Disponível em: [https://repub.eur.nl/pub/6763/050610\\_Kruijthof.pdf](https://repub.eur.nl/pub/6763/050610_Kruijthof.pdf)
- Ruscio J. Construindo intervalos de confiança para a correlação de Spearman com dados ordinais: um estudo de simulação comparando métodos analíticos e bootstrap. *JMASM*. 7(2): artigo 7.
- Pate A, Riley RD, Collins GS, van Smeden M, Van Calster B, Ensor J, et al. Tamanho mínimo da amostra para desenvolver um modelo de previsão multivariável usando regressão logística multinomial. *Stat Methods Med Res*. 2023 Mar;32(3):555–71.
- Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G\*Power 3: um programa flexível de análise de poder estatístico para as ciências sociais, comportamentais e biomédicas. *Behav Res Methods*. 2007 May;39(2):175–91.

18. Taber BJ, Hartung PJ, Borges NJ. Personalidade e valores como preditores de escolha de especialidade médica. *\*Journal of Vocational Behavior\**. 2011 Apr 1;78(2):202–9.
19. Hartung PJ, Borges NJ, Jones BJ. Usando correspondência pessoal para prever a escolha de especialidade de carreira. *\*Journal of Vocational Behavior\**. 2005 Aug 1;67(1):102–17.
20. Borges NJ, Manuel RS, Duffy RD, Fedyna D, Jones BJ. Influências na escolha de especialidade para estudantes que ingressam em especialidades orientadas para pessoas e orientadas para técnicas. *\*Med Teach\**. 2009 Dec;31(12):1086–8.
21. Yoon JD, Ham SA, Reddy ST, Curlin FA. A influência de modelos em escolhas de especialidade para treinamento em residência: um estudo longitudinal nacional. *\*J Grad Med Educ\**. 2018 Apr;10(2):149–54.
22. Buddeberg-Fischer B, Klaghofer R, Abel T, Buddeberg C. Escolhas de especialidade dos residentes suíços - impacto de gênero, traços de personalidade, motivação de carreira e objetivos de vida. *\*BMC Health Serv Res\**. 2006 Oct 23;6:137.
23. Newton DA, Grayson MS. Tendências na escolha de carreira dos graduados em escolas médicas dos EUA. *\*JAMA\**. 2003 Sep 3;290(9):1179–82.
24. Huo B, Dow T, Helyer L. A relação entre Grit e interesse em especialidade cirúrgica entre estudantes de medicina. *\*J Surg Educ\**. 2022;79(5):1159–65.
25. Lee DH, Reasoner K, Lee D. Grit: o que é e por que importa na medicina? *\*Postgrad Med J\**. 2023 Jun 15;99(1172):535–41.
26. Parent A. Diferenciando entre configurações de prática médica [Internet]. *\*NEJM CareerCenter Resources\**. 2011 [citado 2024 Jan 9]. Disponível em: <https://resources.nejmcareercenter.org/article/differentiating-among-medical-practice-settings/>
27. De Regge M, De Pourcq K, Meijboom B, Trybou J, Mortier E, Eeckloo K. O papel dos hospitais na conexão do continuum de cuidados: uma revisão sistemática da coordenação de cuidados e acompanhamento para adultos com condições crônicas. *\*BMC Health Serv Res\**. 2017 Aug 9;17:550.
28. Zingesser L. Satisfação com a Carreira e com o Trabalho. *\*The ASHA Leader\**. 2004 Nov;9(20):4–13.
29. Brown S, Gunderman RB. Ponto de vista: aprimorando o preenchimento profissional dos médicos. *\*Acad Med\**. 2006 Jun;81(6):577–82.
30. Gibis B, Heinz A, Jacob R, Müller CH. As expectativas de carreira dos estudantes de medicina. *\*Dtsch Arztebl Int\**. 2012 May;109(18):327–32.
31. Mayo A. A mensuração do engajamento. *\*Strategic HR Review\**. 2016 Jan 1;15(2):83–9.
32. Boštjančič E, Petrovčič A. Explorando a relação entre satisfação no trabalho, engajamento profissional e satisfação com a carreira: O estudo de uma universidade pública. *\*Human Systems Management\**. 2019;38(4):411–22.

# Artigos de revisão

## Avaliação da eficácia da adição de ensifentrina ao tratamento com tiotrópio em comparação com o uso exclusivo de tiotrópio: uma revisão sistemática e meta-análise

Fernanda de Oliveira Ramos,<sup>1</sup> Bruno Eulálio Santos,<sup>1</sup> Julia Hafermann Romão,<sup>2</sup> Geraldo Lucas Lopes Costa,<sup>1</sup> Guido Tasca Petroski,<sup>1</sup> Pedro Henrique Siedschlag Schmidt,<sup>1</sup> Mariangela Pimentel Pincelli<sup>3</sup>

1. Estudante do Curso de Graduação em Medicina, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.
2. Estudante do Curso de Graduação em Medicina, Universidade do Sul de Santa Catarina. Palhoça, Santa Catarina, Brasil.
3. Professora do Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

**Palavras-chave:** ensifentrina; metanálise; doença pulmonar obstrutiva crônica; tratamento

**Autor para contato:** Bruno Eulálio Santos. E-mail blkfut1007@gmail.com

DOI:10.32963/bcmufsc.v10i3.7758

### Resumo

**Introdução.** Há diversas terapias inalatórias disponíveis para o tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). No entanto, muitos pacientes ainda sofrem com sintomas e limitações na função pulmonar. Isso destaca a necessidade de adicionar novas terapias complementares na tentativa de melhoria dos sintomas e da qualidade de vida destes pacientes. **Objetivos.** Realizamos uma meta-análise para avaliar a eficácia da adição de Ensifentrina (ENS) ao tratamento com Tiotrópio (TIO) em comparação com o uso exclusivo de Tiotrópio em pacientes com DPOC. **Método.** Nós pesquisamos no Pubmed, Embase e Cochrane por ensaios clínicos randomizados e controlados (ERCs). Posteriormente, identificamos os seguintes desfechos de interesse: Pico de VEF1 no dia 1, Área Sob a Curva (ASC) média do VEF1 (0-12h), Tratamento de Emergência relacionado a Eventos Adversos (TEEA) e qualquer Efeito Adverso (EA). Também analisamos os seguintes subgrupos: Pico de VEF1 Alta Dose (AD) (>1,5mg), Pico de VEF1 Baixa Dose (BD), ASC média de VEF1 (0-12H) Baixa Dose ( $\leq 1,5$ mg) e ASC Média do VEF1 (0-12H) Alta Dose. A análise estatística foi realizada usando RevMan 5.4.1. A heterogeneidade foi avaliada com estatística I<sup>2</sup>. **Resultados.** Identificamos 3 RCTs com um total de 528 pacientes incluídos. Houve diferença para os resultados individuais de Pico de VEF1 no dia 1 (Diferença Média (MD) 97.15 ml; 95% IC [59.65, 134.66];  $p < 0.00001$ ;  $I^2=0\%$ ) e média de VEF1 ASC (0-12H) (Medida de Desvio Padrão (SMD) 0.24; 95% IC [0.03, 0.45];  $p = 0.03$ ;  $I^2=0\%$ ), que foram estaticamente elevados em pacientes tratados com ENS+TIO em comparação com Placebo (PBO) + Tiotrópio. Em relação ao pico de VEF1 no dia 1 o subgrupo Dose Alta observou-se resultado clinicamente significativo (SD 106.10 ml; 95% IC [38.43, 173.78];  $p = 0.002$ ;  $I^2=27\%$ ). Além disso, analisamos quaisquer eventos adversos graves emergentes do tratamento e qualquer efeito adverso, em que não houve diferença significativa para o número destes eventos, comparando ENS+TIO à terapia convencional com Tiotrópio. **Conclusão:** Os resultados desta meta-análise sugerem que o uso de ENS+TIO promove broncodilatação adicional significativa em pacientes com DPOC e apresenta bom perfil de segurança. Esses achados indicam que ENS+TIO podem ser considerados no tratamento de pacientes com DPOC.

### INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma condição pulmonar heterogênea caracterizada por sintomas respiratórios crônicos (dispneia, tosse, produção de escarro e/ou exacerbações) devido a anormalidades das vias aéreas (bronquite, bronquiolite) e/ou alvéolos (enfisema) que causam obstrução persistente ao fluxo aéreo, muitas vezes progressiva.<sup>1</sup> Os

(LAMAs) e agonistas beta2 de ação prolongada (LABAs), bem como corticosteroides inalados (ICS). No entanto, apesar de receberem as doses mais elevadas de terapias inaladas, numerosos pacientes continuam a apresentar sintomas e limitações funcionais<sup>2,4</sup>.

Diante disso, a Ensifentrina (RLP-554), um inibidor das enzimas fosfodiesterases 3 e 4 (PDE3 e PDE4), surge como um novo medicamento inalado que se mostrou promissor na complementação do tratamento da DPOC. O medicamento tem como objetivo facilitar efeitos anti inflamatórios nas vias aéreas, broncodilatação e promover melhora da função ciliar no epitélio brônquico<sup>5,6</sup>. Estudos pré-clínicos<sup>2,3</sup> e ensaios clínicos anteriores com número limitado de pacientes sugerem broncodilatação adicional quando a RLP-554 é adicionada ao Tiotrópio. Além disso, persiste o debate quanto à necessidade de uma dose baixa ou alta de Ensifentrina quando combinada com Tiotrópio para obter broncodilatação adicional. Diante deste incerteza, conduzimos uma meta-análise para avaliar a eficácia de ENS+TIO versus placebo +TIO em pacientes com DPOC. Explorou-se populações com doses baixas e altas com um intervalo de acompanhamento entre 3 e 28 dias.

## MÉTODO

Esta revisão sistemática e meta-análise foram realizadas de acordo com as diretrizes do Cochrane Collaboration Handbook for Systematic Review of Interventions e das diretrizes da PRISMA. O protocolo de meta-análise de intervenção foi registrado no PRÓSPERO em 17 de fevereiro de 2024, sob número de protocolo CRD42024510265. O registro utilizado encontra-se no Apêndice A.

### Critérios de elegibilidade

A inclusão nesta meta-análise foi restrita a estudos que atendessem a todos os seguintes critérios de elegibilidade: <sup>1</sup>ensaios clínicos randomizados e controlados; <sup>2</sup>comparação de Ensifentrina + Tiotrópio com Placebo + Tiotrópio; <sup>3</sup>em pacientes com DPOC que apresentassem limitação do fluxo aéreo no exame espirométrico; <sup>4</sup>não tratados ou recebendo monoterapia (LABA), terapia dupla (LABA + LAMA) ou terapia tripla (LABA + LAMA + ICS). Além disso, foram incluídos apenas os estudos que relataram algum dos desfechos clínicos de interesse. Foram Bol Curso Med UFSC 2024; 10 (3)

excluídos estudos envolvendo Ensifentrina para outras condições além da DPOC.

### Estratégia de pesquisa e extração de dados

Pesquisamos sistematicamente PubMed, Scopus e Cochrane Central Register of Controlled Trials desde o início até janeiro de 2024 com os seguintes termos de pesquisa: 'Ensifentrine', 'RPL554', 'COPD' e 'treatment'. As referências de todos os estudos incluídos, bem como revisões sistemáticas anteriores, também foram pesquisadas manualmente em busca de estudos adicionais. Dois autores (Santos, B. E. e Ramos, F. O.) extraíram independentemente os dados seguindo critérios de pesquisa predefinidos e avaliação de qualidade. No Apêndice A encontra-se o protocolo PROSPERO bem como as frases de busca utilizadas em cada plataforma.

### Desfechos e análises de subgrupos

Os resultados incluíram pico de VEF1 no dia 1, ASC média de FEV1 (0–12h) e qualquer TEAE e qualquer TEAE grave. Foram examinamos todos os desfechos de interesse citados anteriormente. Dividimos os participantes em dois grupos com base na dosagem do tratamento, conforme orientação da literatura relevante sobre o tema. Definimos Dose Baixa (DB) como aqueles grupos de participantes em que o grupo de intervenção recebeu dosagem de RLP-554 igual ou inferior a 1,5mg. Todos os grupos de participantes que receberam dosagem acima de 1,5mg foram categorizados como Dose Alta (DA).

### Avaliação da qualidade

Avaliamos o risco de viés em estudos randomizados usando a versão 2 da ferramenta de avaliação Cochrane Risk of Bias. Dois autores independentes completaram a avaliação do risco de viés (Santos, B. E. e Ramos, F. O.). As divergências foram resolvidas por meio de consenso após discussão dos motivos da discrepância. A certeza das evidências foi classificada de acordo com o método Grading of

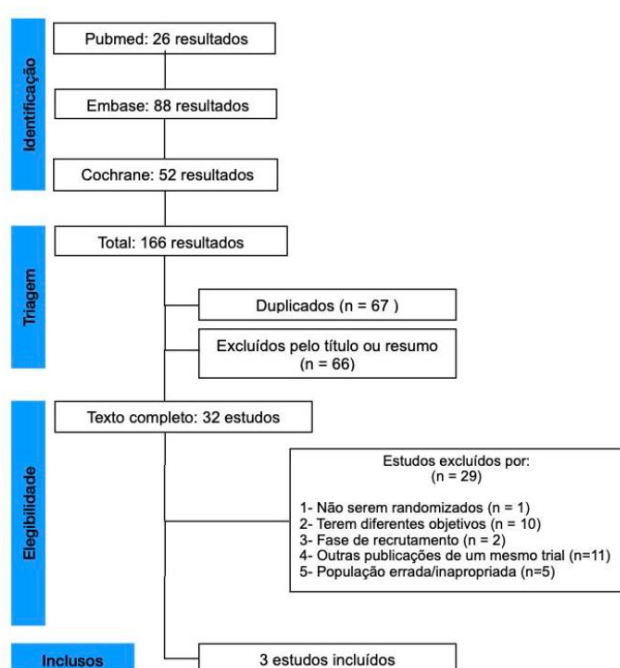
Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

## Análise estatística

A Razão de Risco (RR) com intervalos de confiança de 95% foi usada para comparar os efeitos do tratamento para desfechos categóricos. Os resultados contínuos foram comparados com diferenças médias padronizadas e diferenças médias de acordo com requisitos estatísticos. Avaliamos a heterogeneidade com estatística I<sup>2</sup> e teste Cochran Q; Valores de  $p < 0,10$  e  $I^2 > 25\%$  foram considerados significativos para heterogeneidade. Utilizamos um modelo de efeito fixo para desfechos com baixa heterogeneidade ( $I^2 < 25\%$ ). Nos estudos de Atribuição Cruzada incluídos, apenas a população abordada no primeiro período de tratamento foi considerada para evitar sobreposição populacional. O Review Manager 5.4.1 (Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, Dinamarca) foi utilizado para análise estatística.

## RESULTADOS

### Seleção dos estudos e características iniciais



E

Figura 1. Diagrama PRISMA de fluxo, triagem e seleção de estudos

Conforme mostrado na Figura 1, a pesquisa inicial produziu 166 resultados. Após remoção de duplicatas e exclusão de estudos com base na triagem de título/resumo, 32 estudos foram revisados na íntegra. Por fim, três RCTs com 528 pacientes foram incluídos na revisão sistemática e na meta-análise. As características do estudo estão relatadas na Tabela 1. Entre os 528 pacientes, 303 (57,3%) eram do sexo feminino, predominantemente de etnia branca. Além disso, toda a população do estudo apresentou um período de acompanhamento variando de 3 a 28 dias e valores basais de VEF1 pós-broncodilatador entre  $\geq 30\%$  e  $< 80\%$ . Além disso, esses pacientes utilizaram ensifentrina na forma nebulizada.

### Análises agrupadas de todos os estudos

Pico de VEF1 no dia 1 (Diferença Média (MD) 97.15 ml; 95% Intervalo de Confiança (IC) [59.65, 134.66];  $p < 0.00001$ ;  $I^2=0\%$ ) e Área sob a curva (ASC) Média de VEF1 (0-12H) (Diferença Média Padrão (DMP) 0.24; 95% IC [0.03, 0.45];  $p = 0.03$ ;  $I^2=0\%$ ) apresentaram uma diferença estatística significativa, porém não clinicamente significativo em pacientes tratados com ENS + TIO em comparação com PBO+TIO. A respeito da análise do perfil de segurança, de acordo com a revisão sistemática, Tratamento de Emergência relacionado a Eventos Adversos (TEAEs) Ferguson, 2021 21/246 grupo BD e 10/83 eventos no grupo AD; Richard K, 2020 15/75 eventos no grupo BD e 15/74 AD; Singh, 2018 16/29 eventos no grupo BD e 20/27 eventos no grupo AD e Qualquer Eventos Adversos (AE) (Ferguson, 2021 21/246 grupo BD e 10/83 eventos no grupo AD; Richard K, 2020 15/75 eventos no grupo BD e 15/74 eventos no grupo AD; Singh, 2018 16/29 eventos no grupo BD e 20/27 eventos no grupo AD foram avaliados. Por fim, ao analisar os seguintes tópicos, nenhum evento foi identificado: hora do primeiro evento (exacerbação), taxa anualizada de eventos de exacerbação, tempo até o primeiro evento, quaisquer eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) causalmente relacionados ao

Tabela 1. Características de base dos estudos

	Linha de base pos-broncodilatador			Média pos-broncodilatador FEV1, % (SD)	Medida de tempo-ano	Rota de administração	Número de pacientes	Raça, n (%)		Média idade, ano (SD)	Sexo e idade, n (%)	
	FEV1	FEV1/FVC	Aumento previsto, ml					Branco	Negro		Feminino	Masculino
Fergaon, G. T. 2021	≥30% e ≤70%	≤0.70	NA	50.1 (10.25)	57.9 (25.22)	Nebulizada	415	372 (90.1)	41 (9.9)	64.3 (8.06)	237 (57.4)	178 (42.6)
Richard K 2020	≥30% e ≤70%	≤0.70	>150	ND	ND	Nebulizada	79	72 (91.1)	6 (7.6)	62.7	46 (62.0)	30 (38.0)
Singh 2018	≥40% e <80%	ND	>150	50.4 (12.2)	47.1 (18.3)	Nebulizada	36	36 (100)	ND	61.3 (5.2)	17 (47.2)	19 (52.8)

FEV1: Volume expiratório forçado ao final do primeiro segundo; FVC: Capacidade Vital forçada; ND: Não Disponível

tratamento, qualquer evento adverso grave, palpitações e pré-síncope. Nenhum evento foi identificado após a enumeração dos eventos que foram analisados.

### Análise de subgrupos

Pico de VEF1 no dia 1 BD (SD 89.92 ml; 95% IC [50.72, 129.12];  $p < 0.00001$ ;  $I^2=0\%$ ) e Pico de VEF1 no dia 1 AD (SD 106.10 ml; 95% IC [38.43, 173.78];  $p = 0.002$ ;  $I^2=27\%$ ) foram estatisticamente elevados em pacientes tratados com ENS+TIO em comparação com placebo + TIO. Sendo que Pico de VEF1 no dia 1 AD foi o único desfecho que obteve resultado clinicamente significativo (44). Com relação a ASC média de FEV1 (0–12h) no grupo BD, (DMP 0.21; 95% IC [-0.01, 0.44];  $p = 0.07$ ;  $I^2=0\%$ ), não houve indicação de diferença em comparação com o grupo placebo. Por outro lado, no grupo AD, (SMD 0.32; 95% IC [0.05, 0.58];  $p = 0.02$ ;  $I^2=0\%$ ), houve evidência de um perfil de melhoria favorável em comparação com o grupo controle.

### Avaliação de qualidade

A ferramenta Risk of Bias 2 (RoB 2) foi utilizada para avaliação da qualidade<sup>7</sup>. Nenhum estudo foi considerado de alto risco de vies.

## DISCUSSÃO

Nesta meta-análise de 3 ERC's que incluiu o total de 528 pacientes, a incorporação de ensifentrina à terapia convencional de tiotrópio foi comparada ao uso de tiotrópio isolado. Os principais achados da análise foram: <sup>1</sup>a ENS+TIO obteve diferença estaticamente significativa em Bol Curso Med UFSC 2024; 10 (3)

relação ao pico de VEF1 no dia 1 quando comparado com TIO+ placebo  $p < 0.00001$ , <sup>2</sup>Área sob a curva média de FEV1(0–12h) houve evidência de um perfil de melhora estatisticamente significativo ( $p = 0.03$ ) quando comparado ao grupo controle.<sup>3</sup> Acerca do perfil de segurança, analisamos Qualquer Tratamento de Emergência relacionado a Eventos Adversos e Tratamento de Emergência relacionado a Eventos Adversos, onde o número de eventos para cada estudo analisado não foi significativamente diferente entre os grupos de estudo, comparando ENS + TIO à terapia convencional com tiotrópio. Nenhum dos desfechos primários foram clinicamente significativos. Porém, ao analisar o subgrupo pico de VEF1 no dia 1 Dose Alta observou-se resultado clinicamente significativo (SD 106.10 ml; 95% IC [38.43, 173.78];  $p = 0.002$ ;  $I^2=27\%$ ).

Está bem definido na literatura que o tiotrópio é o Antagonista Muscarínico de longa ação (LAMA) mais estudado e o tratamento de escolha mais utilizado para a manutenção de pacientes com DPOC<sup>8</sup>. No entanto, a falta de uma resposta broncodilatadora instantânea ao tiotrópio<sup>9</sup> possibilita a associação da RLP-554, ao tratamento já estabelecido, como estratégia de ampliar os benefícios da terapêutica. Além disso, a avaliação da ação do ENS+TIO no pico de VEF1 do dia 1 contribui para análise das vantagens da medicação possivelmente poder cobrir essa lacuna de não responsividade broncodilatadora imediata do Tiotrópio.

A RLP-554 é uma droga que atua inibindo as fosfodiesterases PDE3 e PDE4. As evidências sugerem que ela visa à broncodilatação devido a inibição da PDE3 e promove um efeito anti-inflamatório em decorrência da inibição de PED4<sup>10</sup>. Nosso estudo mostrou que a associação ENS+TIO quando administrada duas vezes ao

dia pode promover uma broncodilatação mais rápida e sustentada por 12 horas após a dose inicial, um efeito relevante para pacientes no que tange ao alívio dos sintomas. Uma vez que os estudos indicavam que as melhorias eram dose dependentes e como existia grande diversidade de grupos de dosagens, dividimos a população em subgrupos: Baixa Dose (0.375mg, 0.75mg, 1.5mg) de ENS+TIO e Alta Dose (3mg e 6mg)<sup>11</sup> de ENS+TIO. Quando observamos o subgrupo Pico do VEF1 no dia 1 AD temos (MD 89.92 ml IC 95% [50.72,129.12]), já o subgrupo Pico do VEF1 no dia 1 AD oferece (MD 106.10 ml IC 95% [38.43,173.78]) clinicamente significativo<sup>44</sup> e acreditamos que essa diferença esteja relacionada, provavelmente, a diferença significativa de dosagem entre o grupo AD e BD, o que reforça a relação dose dependência. Além disso, a diferença nesses valores entre os grupos AD e BD não foi tão expressiva e traz o questionamento da real vantagem quanto ao custo-benefício do uso de doses maiores que 1.5 mg, ainda que, no que tange a dosagem a RLP-554 seja bem tolerada e tenha potencial de causar menos efeitos colaterais em todas as miligramagens avaliadas.<sup>12</sup>

No que concerne a avaliação da ASC Média de FEV1 (0–12h), o subgrupo BD não apresentou discrepância em relação ao grupo placebo ( $p= 0.07$ ) e isso se deveu, provavelmente, à diferença no desenho estatístico. Também é possível questionar a respeito dos seguintes tópicos: primeiro, se o aumento no número de participantes no grupo BD poderia, possivelmente, tornar o  $p$  relevante. Segundo, se uma baixa dosagem teria a real capacidade de sustentar um pico de 12 horas quando se trata da média global. Em contrapartida o subgrupo AD apresentou melhora significativa nos desfechos analisados ( $p=0.02$ ), demonstrando a viabilidade do uso de uma dose maior que 1.5mg quando se objetiva um aumento da média global do pico de VEF1, ainda que se deva ponderar os riscos e benefícios.

Outro aspecto interessante nos estudos é a constatação de que a ensifentrina nebulizada foi bem tolerada no período de tempo analisado e que a RPL554 tem menor potencial de efeitos

colaterais em comparação com oral, devido a exposição sistêmica reduzida.<sup>12</sup>

Ademais, no que se refere ao perfil de segurança, analisamos Qualquer Tratamento de Emergência relacionado a Eventos adversos e Tratamento de emergência relacionado a eventos adversos, em que o número de eventos para cada estudo analisado não foi significativo quando a Ensifentrina foi adicionada ao tratamento.<sup>13</sup>

Nossa meta-análise apresentou algumas limitações: foram consultadas poucas bases de dados, porém as principais. Não foi consultada a literatura cinzenta. Os estudos de atribuição cruzada podem ter uma variabilidade maior nos resultados devido a diferenças nos períodos de "washout", ordem das intervenções e características individuais dos participantes, o que pode aumentar a heterogeneidade entre os estudos incluídos na meta-análise e apresentar o risco de sobreposição de populações. Como forma de solucionar o problema, utilizamos apenas a primeira população abordada para o primeiro período de tratamento. Ademais, houve a presença de heterogeneidade no grupo Pico do VEF1 dia 1 AD decorrente, muito provavelmente, da diferença no desenho dos estudos e do número de participantes entre os estudos adicionados, contudo, é válido ressaltar, que o resultado apresentou baixa relevância, a observar que na estatística do Pico do VEF1 dia 1 a heterogeneidade se expressa com um valor de zero. Ademais, devido a limitações de dados, não pudemos analisar os subgrupos do RLP-554 aplicados a pacientes previamente tratados com mono, dupla ou tripla terapia de forma distinta. Além disso, devido às restrições nos estudos incluídos, não foi viável realizar uma síntese sobre o efeito da droga em relação a taxa de exacerbação desses pacientes.

## CONCLUSÃO

Os resultados desta meta-análise sugerem que o uso de ENS+TIO promove broncodilatação adicional clinicamente significativa em pacientes com DPOC e apresenta bom perfil de segurança. Nossos achados indicam um aumento dose-dependente, com doses baixas de ENS+TIO sendo suficientes para broncodilatação adicional substancial. Esses achados sugerem que a combinação ENS+TIO podem ser considerados no tratamento de pacientes com DPOC.

## REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). (2024). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2024 report. Retrieved from <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
2. Calzetta L, Cazzola M, Page CP, Rogliani P, Facciolo F, Matera MG. Pharmacological characterization of the interaction between the dual phosphodiesterase (PDE) 3/4 inhibitor RPL554 and glycopyrronium on human isolated bronchi and small airways. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 32: 15-23
3. Calzetta L, Page CP, Spina D, Cazzola M, Rogliani P, Facciolo F, Matera MG. Effect of the mixed phosphodiesterase 3/4 inhibitor RPL554 on human isolated bronchial smooth muscle tone. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 346: 414-423
4. Mahler D, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1599–1609. doi:10.1183/09031936.00124013
5. Boswell-Smith V, Spina D, Oxford AW, Comer MB, Seeds EA, Page CP. The pharmacology of two novel long-acting phosphodiesterase 3/4 inhibitors, RPL554 [9,10-dimethoxy-2(2,4,6-trimethylphenylimino)-3-(N-carbamoyl-2-aminoethyl)-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one] and RPL565 [6,7-dihydro-2-(2,6-diisopropylphenoxy)-9,10-dimethoxy-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one]. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318: 840–848
6. Turner MJ, Daultbaev N, Lands LC, Hanrahan JW. The phosphodiesterase inhibitor ensifentrine reduces production of proinflammatory mediators in well differentiated bronchial epithelial cells by inhibiting PDE4. *J Pharmacol Exp Ther* 2020; 375: 414–429
7. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.4.1). Cochrane, 2023
8. Maia IS, Pincelli MP, Leite VF, Amadera A, Buehler AM. Antagonistas muscarínicos de longa duração vs.  $\beta_2$ -agonistas de longa duração em exacerbações da DPOC: revisão sistemática e meta-análise. *J Bras Pneumol*. 2017; 43(4): 302-312
9. Tashkin D, Kesten S. Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses. *Peito*. 2003; 123(5):1441-9
10. Zuo H, Cattani-Cavaliere I, Musheshe N, Nikolaev V, Schmidt M. Phosphodiesterases as therapeutic targets for respiratory diseases. *Pharmacol Ther*. 2019; 197:225–242.
11. Rickard K. et al. Bronchodilator Effect of RPL554 Administered in Addition to Tiotropium/ Olodaterol in Patients With COPD. National Library of Medicine, 2020
12. Singh D, Banner K, Bengtsson T, Newman K. The short term bronchodilator effects of the dual PDE3 and PDE4 inhibitor RPL554 in COPD. *Eur Respir J*. 2018; 52: 1801074
13. Ferguson GT, Kerwin EM, Rheault T, Bengtsson T, Rickard K. A dose ranging study of the Novel Inhaled Dual PDE and 4 Inhibitor Enfisentrine in Patients with COPD Receiving Maintenance Tiotropium Therapy. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2021; 16: 1137–1148
14. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed April 12, 2021
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; 2020. Available from: <https://goldcopd.org/gold-reports/>. Accessed April 12, 2021
16. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389 (10082):1919–1929. doi:10.1016/S0140-6736(17)30188-5
17. Mahler D, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1599–1609. doi:10.1183/09031936.00124013
18. Banner KH, Press NJ. Dual PDE3/4 inhibitors as therapeutic agents for chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol*. 2009;157 (6):892–906. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00170.x
19. De Boer J, Philpott AJ, Van Amsterdam RG, Shahid M, Zaagsma J, Nicholson CD. Human bronchial cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes: biochemical and pharmacological analysis using selective inhibitors. *Br J Pharmacol*. 1992;106(4):1028–1034. doi:10.1111/j.1476-5381.1992.tb14451.x
20. Page CP, Spina D. Phosphodiesterase inhibitors in the treatment of inflammatory diseases. In: Francis S, Conti M, Houslay M, editors. *Phosphodiesterases as Drug Targets. Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin: Springer; 2011:391–414

21. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. M2-124 and M2-125 Study Groups. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):685–694. doi:10.1016/S0140-6736(09)61255-1
22. Singh D, Nandeuil MA, Pigeon-Francisco C, et al. Efficacy and safety of CHF6001, a novel inhaled PDE4 inhibitor in COPD: the Pioneer Dose Finding Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199: A4529
23. DALIRESP® (roflumilast) [prescribing information]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; January, 2018.
24. Zuo H, Cattani-Cavaliere I, Musheshe N, Nikolaev V, Schmidt M. Phosphodiesterases as therapeutic targets for respiratory diseases. *Pharmacol Ther*. 2019;197:225–242
25. Boswell-Smith V, Spina D, Oxford AW, Comer MB, Seeds EA, Page CP. The pharmacology of two novel long-acting phosphodiesterase 3/4 inhibitors, RPL554 [9,10-dimethoxy-2-(2,4,6-trimethylphenylimino)-3-(n-carbamoyl-2-aminoethyl)-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one] and RPL565 [6,7-dihydro-2-(2,6-diisopropylphenoxy)-9,10-dimethoxy-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one]. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318: 840-848.
26. Franciosi LG, Diamant Z, Banner KH, Zuiker R, Morelli N, Kamerling IM, de Kam ML, Burggraaf J, Cohen AF, Cazzola M, Calzetta L, Singh D, Spina D, Walker MJ, Page CP. Efficacy and safety of RPL554, a dual PDE3 and PDE4 inhibitor, in healthy volunteers and in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: findings from four clinical trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 714-727
27. de Boer J, Philpott AJ, van Amsterdam RG, Shahid M, Zaagsma J, Nicholson CD. Human bronchial cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes: biochemical and pharmacological analysis using selective inhibitors. *Br J Pharmacol* 1992; 106: 1028-1034
28. Bardin PG, Dorward MA, Lampe FC, Franke B, Holgate ST. Effect of selective phosphodiesterase 3 inhibition on the early and late asthmatic responses to inhaled allergen. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 387-391
29. Myou S, Fujimura M, Kamio Y, Ishiura Y, Tachibana H, Hirose T, Hashimoto T, Matsuda T. Bronchodilator effect of inhaled olprinone, a phosphodiesterase 3 inhibitor, in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 817-820
30. Page CP, Spina D. Phosphodiesterase inhibitors in the treatment of inflammatory diseases. *Handb Exp Pharmacol* 2011: 391-414
31. Banner KH, Press NJ. Dual PDE3/4 inhibitors as therapeutic agents for chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2009; 157: 892-906
32. Abbott-Banner KH, Page CP. Dual PDE3/4 and PDE4 inhibitors: novel treatments for COPD and other inflammatory airway diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014; 114: 365-376
33. Calzetta L, Cazzola M, Page CP, Rogliani P, Facciolo F, Matera MG. Pharmacological characterization of the interaction between the dual phosphodiesterase (PDE) 3/4 inhibitor RPL554 and glycopyrronium on human isolated bronchi and small airways. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 32: 15-23
34. Calzetta L, Page CP, Spina D, Cazzola M, Rogliani P, Facciolo F, Matera MG. Effect of the mixed phosphodiesterase 3/4 inhibitor RPL554 on human isolated bronchial smooth muscle tone. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 346: 414-423
35. Singh D BK, Newman K. RPL554, an inhaled PDE3/4 inhibitor, causes profound and sustained bronchodilatations in health volunteers and COPD patients. *European Respiratory Journal* 2016; 48 (Suppl. 60)
36. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J, Force AET. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338
37. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993; 6 Suppl 16: 5-40
38. Langer D, Ciavaglia CE, Neder JA, Webb KA, O'Donnell DE. Lung hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms, clinical implications and treatment. *Expert Rev Respir Med* 2014; 8: 731-749
39. Venkatasamy R, Spina D. Novel relaxant effects of RPL554 on guinea pig tracheal smooth muscle contractility. *Br J Pharmacol* 2016; 173: 2335-2351
40. Naline E, Qian Y, Advenier C, Raeburn D, Karlsson JA. Effects of RP 73401, a novel, potent and selective phosphodiesterase type 4 inhibitor, on contractility of human, isolated bronchial muscle. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 1939-1944.

# Artigos de revisão

## Litíase Renal: fatores de risco, aspectos morfofuncionais e sinais clínicos

Naiara Boaretto,<sup>1</sup> André Messias Grzeszezeszyn,<sup>1</sup> Cássio Henrique Oliveira da Rosa,<sup>1</sup> Guilherme Figueiredo Brito,<sup>1</sup> José Luiz Sanches Pedrotti,<sup>1</sup> Luis Filipe de Assis Freitas Caixeta,<sup>1</sup> Nayare Claro Moreira,<sup>1</sup> Rafael Ramos de Lima,<sup>1</sup> Lucas da Silveira Leite Coelho,<sup>2</sup>

1. Estudante do Curso de Graduação em Medicina, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, Campus Professor João David Ferreira Lima, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

2. Médico, Programa médicos pelo Brasil - residência vinculada a Universidade Federal do Maranhão - UFMA - em saúde da família - Medicina Família e Comunidade, Capinzal, Santa Catarina, Brasil.

**Palavras-chave:** litíase; nefrolitíase; revisão de literatura

**Autor para contato:** Naiara Boaretto. E-mail: nara.boaretto@hotmail.com

DOI:10.32963/bcmufsc.v10i3.7861

### Resumo

A nefrolitíase é uma condição prevalente e debilitante que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, com incidência crescente em muitas populações, sendo mais frequente em homens do que em mulheres, na faixa etária de 20 a 49 anos. A litíase urinária tem reincidência de 50% em 5 anos, à proporção de 1,5 homens para cada mulher. O desenvolvimento da litíase do trato urinário é complexo e multifatorial. Os fatores epidemiológicos mais conhecidos são os climáticos, ocupacionais, dietéticos, étnicos e hereditários. Anomalias na anatomia dos rins, como rins em ferradura, malformações congênitas, como estenose ureteral e malformações da junção pieloureteral e condições genéticas, como poliquistose renal, podem aumentar as chances de desenvolvimento de cálculo renal. Além disso, alterações na função renal que alterem a composição da urina, infecções recorrentes, e alterações fisiológicas, como hiperparatireoidismo, acidose tubular renal e intoxicação por vitamina D, também aumentam a chance de litíase renal. Há, ainda, mutações nos genes CLCN5, AGXT, GRHPR, SLC3A1 e SLC7A9, que podem levar a quadros de pior prognóstico no que tange a nefrolitíase. Fatores como pH e a concentração de determinados minerais na urina também influenciam na formação de cálculos. Os cálculos no rim causam uma resposta inflamatória local devido às microlesões no epitélio urinário, as quais provocam uma cascata de reações e a atuação de células de defesa. No contexto da clínica médica, há dois cenários em que a litíase renal se manifesta. No pronto-socorro, diante de suspeita de litíase renal, o médico deve confirmar o diagnóstico e o tratamento inicial inclui analgesia e antiespasmódicos. Nos casos graves, pode ser necessário tratamento específico para remover os cálculos. No ambulatório, o foco é prevenir recorrências, investigar a causa dos cálculos e orientar o paciente a respeito de hábitos mais saudáveis.

### INTRODUÇÃO

A importância da compreensão e elucidação da nefrolitíase justifica-se para uma correta interpretação dos sinais clínicos do paciente, fatores de risco e aspectos morfofuncionais relacionados a anomalias anatômicas dos rins e ureteres, bem como malformações congênitas advindas de condições genéticas e até identificação de infecções secundárias do trato urinário ocasionadas pela obstrução do cálculo, o

configuração constitui um dos fatores predisponentes para a perpetuação de bactérias presas na urina acumulada por esse cristal<sup>3</sup>. Essa enfermidade, comumente conhecida como cálculo renal, tem maior incidência em homens do que em mulheres na faixa etária de 20 a 49 anos com grande contribuição do tipo de

alimentação e uso de certas medicações<sup>1,2</sup>. O manejo clínico e tratamento fundamentam-se dentro de uma variedade de modalidades terapêuticas que incluem, desde a simples ingestão de líquidos para evitar a concentração de substâncias, até técnicas conservadoras e intervenções mais invasivas<sup>20,21</sup>.

## OBJETIVOS

---

Este trabalho tem como objetivo realizar uma breve revisão de literatura sobre os aspectos morfofuncionais da litíase renal, bem como seus fatores de risco, sintomas clínicos, estratégias terapêuticas, abordagem e diagnóstico com a finalidade de identificação precoce e prevenção de complicações da doença.

## MÉTODO

---

Analisaram-se artigos de bases de dados científicos como Scielo e Pubmed, literaturas como Tratado de Fisiologia Médica Guyton & Hall, Livro Texto Abbas, Manuais da Sociedade Brasileira de Urologia, além de dados da Revista Brasileira de Nefrologia, Jornal de Medicina New England e o Jornal de Urologia da Associação Americana.

## REVISÃO

---

### O que é litíase renal

É a impactação de um cálculo que promove o bloqueio das vias urinárias e conseqüentemente causa o refluir da urina em direção aos tubos no interior do rim, provocando uma pressão excessiva que pode dilatá-lo (hidronefrose) e lesiona-lo<sup>3</sup>. A partir dessa urina presa iniciam-se as complicações como infecção do trato urinário (ITU), dores lombares, cólica, disúria, sangue na urina, etc<sup>3</sup>.

### Epidemiologia da doença

A nefrolitíase é uma condição prevalente e debilitante que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, com incidência crescente em muitas populações, sendo mais frequente em homens do que em mulheres na faixa etária de 20 a 49

anos, sob proporção de 1,5 homens para cada mulher, com recorrência de 50% em 5 anos. A doença tem baixa incidência na infância e para idosos, atingindo seu pico na terceira e sexta década de vida e esse aumento de cálculos na meia-idade podem estar relacionadas à dieta, trabalho e mudança de vida<sup>1,2</sup>.

Há diferenças na composição dos cálculos em diferentes faixas etárias, na população jovem, por exemplo, encontram-se com mais frequência cálculos de oxalato de cálcico di-hidratado presente em 70% dos casos. Outro componente é o fosfato de cálcio, o qual constitui 40% dos casos em pacientes com 10 anos de idade, seguido de 35% dos cálculos em mulheres de 20 a 29 anos, somado aos cálculos de infecção registrados nos dois extremos de vida<sup>1</sup>.

O desenvolvimento da urolitíase é complexo e multifatorial. Os fatores epidemiológicos que favorecem a condição mencionada competem as interações: climáticas (clima seco), ocupacionais, dietética, étnicas, e hereditárias. Trata-se de uma doença mais comum no trato urinário de 1 a 20% da população adulta mundial em países de clima quente, sendo que, em países mais ricos como Suécia, Canadá e Estados Unidos da América, a prevalência sobe acima de 10%<sup>1</sup>.

Quanto ao gênero, evidencia-se uma predominância masculina persistente na prevalência e na incidência de cálculos sugeridos pela literatura numa razão de 1,5 -2,5 em todo mundo. O risco de incidência varia de 6% para mulheres e 12% para homens, com uma prevalência maior entre homens brancos (10%) em comparação a homens negros (1%). A incidência em crianças é baixa, mas aumenta entre homens a partir dos 20 anos, atingindo o pico entre 40 e 60 anos, enquanto nas mulheres o pico ocorre por volta dos 30 anos, decaindo após os 50 anos. A doença é recorrente, com uma taxa de recidiva de 50% em pacientes não tratados dentro de cinco a dez anos, pois o tratamento clínico pode reduzir a recorrência pela metade<sup>1</sup>.

A litíase urinária está associada a várias doenças sistêmicas, incluindo diabetes tipo 2,

que predispõe à litíase por ácido úrico, a obesidade e a síndrome metabólica, as quais estão ligadas à formação de cálculos por oxalato de cálcio e ácido úrico<sup>1</sup>. A ocorrência de cálculos é 30% maior em homens com IMC acima de 30 e duas vezes maior em mulheres na mesma condição comparado a indivíduos com peso normal. Indivíduos portadores de Gota, devido ao acúmulo de ácido úrico, também se encontram entre os mais propensos a desenvolver a história de cálculo renal com risco dobrado para homens<sup>2</sup>.

### **Aspectos morfofuncionais do sistema urinário**

Os rins localizam-se na posição retroperitoneal sendo o rim direito mais baixo que o esquerdo devido à presença do fígado, o qual ocupa bastante espaço na cavidade abdominal. O trajeto da urina compreende desde o filtrado que passa pelo glomérulo, cápsula de Bowman, néfron, onde ocorrem os processos de filtração, reabsorção de água, íons e metabólitos e da secreção pelos capilares peritubulares<sup>3</sup>. Após sofrer esse processo o filtrado excretado pelo néfron passa pela papila renal, cálices e pelve renal, onde passa a ser chamado de urina, a qual segue pelo ureter, bexiga urinária e uretra, até ser excretada para o meio externo<sup>3,4</sup>.

### **Embriogênese e malformações**

Durante o período de neurulação ocorre a etapa de organogênese em que o mesoderma intermediário da origem a pares de brotos e a subsequente formação dos três sistemas néfricos: pronéfrico, mesonefros e metanefros, ainda na região da pelve que depois devem subir e migrar para a posição retroperitoneal adequada. Algumas malformações em diferentes pontos desse trajeto podem levar à formação/aumento da probabilidade de litíase renal. Um exemplo desse problema são os rins em formato de ferradura, decorrentes da fusão (entre a 5ª e 9ª semana) do pólo inferior dos rins por um istmo fibroso ou parênquima enquanto ainda estão na pelve. A fusão impede a migração normal dos rins para a sua posição anatômica correta no abdômen. Assim, eles ficam presos na região inferior do abdômen, próximos à artéria mesentérica inferior, que limita sua ascensão.

Como consequência, a pelve renal pode estar posicionada de forma anormal, ou ainda os ureteres podem estar torcidos ou comprimidos<sup>4,5,6,7</sup>.

Estenose no ureter ou na junção ureteropélvica compõe outra forma atípica dos rins que pode aumentar as chances de desenvolver litíase renal. Além dessas variações existem também influência congênita, inflamatória, traumática, tumoral (crescimento de massa que causa compressão do ureter), as alterações anatômicas em ambos os casos obstruem o fluxo urinário, favorecendo a estase urinária (os minerais dissolvidos podem precipitar e formar cálculos), aumentam o risco de infecções (que alteram o pH da urina e a composição dos minerais, promovendo a formação de cálculos). Outro quadro clássico gerado pela pressão aumentada na pelve renal devido ao acúmulo de urina, pode levar à dilatação e ao inchaço do rim --- é conhecido como hidronefrose, a qual pode danificar o parênquima renal e favorecer a estase urinária. Todos esses fatores aumentam o risco de formação de cálculos renais<sup>4,5,6,7</sup>.

Outra alteração compreende a poliquistose renal ou Doença Renal Policística (DRP), uma condição genética caracterizada pelo desenvolvimento de múltiplos cistos nos rins. Esses cistos podem crescer, levando ao aumento do tamanho dos rins e à disfunção renal ao longo do tempo. Isso pode levar à estase urinária por compressão dos túbulos renais e ureter, além de alterações na composição da urina, afecções, hidronefrose e dano ao parênquima renal. Ademais, existem diversas malformações e alterações anatômicas que podem ocorrer ao longo do sistema urinário que podem aumentar a chance de desenvolver litíase. Alterações na bexiga urinária, algum defeito de válvulas que levam a um refluxo vesicoureteral, outras doenças que levam à estase urinária, infecções urinárias recorrentes, pressão renal aumentada...contribuem para quadros agudos de litíase renal. Um dos exames de fácil acesso que mostra a obstrução por cálculo e a consequente hidroureteronefrose que pode auxiliar no diagnóstico é a radiografia de abdômen<sup>4,5,6,7</sup>.

### Alterações fisiológicas e bioquímicas

A formação de cristais no trato urinário apresenta-se intimamente ligada a alterações bioquímicas, de pH e de uma alta concentração das substâncias como cálcio, fosfato, colecalciferol, calcitriol...<sup>3</sup> Os cálculos de cálcio, por exemplo, mais incidentes na clínica médica; são causados por uma hipercalcemia ou hipercalcúria oriundas de modificações na glândula da tireoide e paratireoide, as quais produzem hiperparatireoidismo com consequente aumento da secreção de paratormônio (PTH), este quando acima dos níveis normais promove maior reabsorção de cálcio dos ossos, intestino e rins, levando a hipercalcemia. Outro fator intensificador da absorção de cálcio é a vitamina D que em casos de intoxicação (suplementação excessiva > 10.000 UI) ou doses superiores que a necessidade diária e exposição solar em excesso, também contribuem para a agregação dos sais<sup>8,9,10,11</sup>.

A acidose tubular renal causada por lesões das células tubulares prejudica o sistema de reabsorção do íon bicarbonato no túbulo proximal, comprometendo também a bomba de H<sup>+</sup> ATPase nas células intercaladas no túbulo contorcido distal<sup>3</sup>. Dessa forma, como não há eliminação de H<sup>+</sup> e o néfron não consegue reabsorver bicarbonato (HCO<sup>-3</sup>), o qual compõe o principal tampão fisiológico do organismo, tem-se um quadro de acidose metabólica, devido ao excesso de H<sup>+</sup> no plasma com maior retenção de Cl<sup>-</sup> para compensar a queda de HCO<sup>-3</sup>. Pois há uma constante produção de H<sup>+</sup> pelo metabolismo e pouca excreção. Essa acidose faz com que haja uma maior captação de cálcio e fosfato dos ossos para exercer a função de tamponamento<sup>3</sup>. Por isso, pode ocorrer um aumento na excreção renal de Ca<sup>+</sup>, hipercalcemia, e conseqüentemente uma maior probabilidade de formação de cálculos renais<sup>3,16</sup>.

A formação dos cálculos acontece nos túbulos e ductos coletores por meio do fenômeno de nucleação e agregação cristalina seguido do crescimento do cálculo<sup>3</sup>. Os quatro tipos mais frequentes dessas agregações são: cálculos de oxalato de cálcio gerado por acidose metabólica,

sendo aqueles as pedras mais pontiagudas, cálculos de ácido úrico produzido por baixo pH, cálculos de fosfato de cálcio e estruvita – uma mistura de magnésio, amônio e fosfato – conhecida como cálculos de infecção formados somente na presença de urina infectada e alto pH<sup>3</sup>. Os agentes promotores da cristalização incluem a hipercalcúria, hiperoxalúria, hiperuricosúria e hiperfosfatúria. Enquanto que os sais inibidores da cristalização derivam-se do citrato<sup>16</sup>.

Durante a passagem desses cristais pelo trato urinário promovem alterações no epitélio renal, reproduzindo danos ao sistema tubular que pode desencadear, desde uma inflamação local com fibrose intersticial, hiperplasia mesenquimal com cicatrização e até modificações endoteliais como endotelite e isquemia local<sup>16</sup>.

### Alterações genéticas

Sob a perspectiva bioquímica molecular por trás da nefrolitíase existem as seguintes etapas para elaboração dos cristais. Primeiramente, inicia-se com a supersaturação da urina, cujo coeficiente de solubilidade da substância quando atingido favorece a formação do precipitado, passando para a segunda etapa que compreende a nucleação, fase em que esse cristalizado sofre agregação para constituir cristais com várias moléculas aderindo-se umas às outras. Isso explica a adesão, deposição e construção do material sólido cristalino dentro dos rins<sup>12</sup>.

A composição química da maioria dos cálculos provêm de cálcio, como sendo os mais prevalentes na população, seguido de sais de ácido úrico, estruvita e cistina. Quanto aos fatores que influenciam na constituição destacou-se o pH ácido na formação de cristais de ácido úrico, e pH básico para sais de fosfato de cálcio e estruvita, com exceção do oxalato de cálcio que não sofre influência do pH. Outrossim, ainda há condições fisiológicas potencializadoras do processo oriundas de modificações genéticas<sup>13</sup>.

As alterações genéticas que predispõem o surgimento do quadro clínico de nefrolitíase mais comum encontram-se citadas em seqüência: hipercalcúria familiar, hiperoxalúria

primária e cistinúria. Sobre a hipercalcúria familiar, condição genética caracterizada por uma elevação na excreção urinária de  $\text{Ca}^{2+}$ ; consiste de mutações no gene *CLCN5*, responsável pela codificação de um canal iônico envolvido na reabsorção tubular de cálcio nos rins. Quando ocorre uma mutação nesse gene, a proteína resultante pode se tornar disfuncional, levando a um aumento na concentração de cálcio na urina. Esse desequilíbrio favorece a formação de cálculos de cálcio, contribuindo para a manifestação clínica da doença<sup>12,13,14,15</sup>.

Já na hiperoxalúria primária, acontecem mutações nos genes *AGXT* e *GRHPR*, os quais codificam para as enzimas alanina-glicoxilato aminotransferase e glicolato redutase, que possuem papel no metabolismo do glicolato, envolvido na metabolização de proteínas. Assim, com o acúmulo de glicolato ocorre a conversão desse em oxalato, resultando no aumento dessa molécula na urina. Soma-se também, a adição do padrão de herança autossômico recessivo da mutação. Por fim, há a cistinúria em que a mutação nos genes *SLC3A1* e *SLC7A9* que codificam para o complexo transportador de aminoácidos tipo b0+, responsável pela reabsorção proteica no túbulo contorcido proximal, resultando na perda da capacidade de reabsorver substâncias como a cistina, levando a sua excreção na urina e contribuindo para a formação de cálculos de cistina<sup>12,13,14,15</sup>.

### Aspectos Imunológicos

A presença de cálculos renais induz uma resposta inflamatória local nos rins e no trato urinário. Isso ocorre pois os cristais causam microlesões no epitélio urinário, desencadeando a liberação de mediadores inflamatórios como citocinas e quimiocinas, bem como atraindo células imunológicas. Nesse sentido, as interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6), e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) são frequentemente encontradas em níveis elevados nos pacientes com litíase renal, contribuindo para a inflamação e dor associadas à passagem dos cálculos. No que tange às células de combate, há a ação dos neutrófilos - geralmente as primeiras células a migrar para o local da inflamação, tentam

fagocitar pequenos fragmentos de cálculos e bactérias, caso haja infecção concomitante -, dos macrófagos - que ajudam na remoção de detritos celulares e no reparo tecidual, porém, podem perpetuar a inflamação crônica se forem continuamente ativados -, e dos linfócitos T e B - recrutados em resposta à inflamação crônica, contribuindo para uma resposta imunológica mais específica<sup>17</sup>. Além disso, a formação de cálculos renais está associada ao aumento do estresse oxidativo, o que danifica o tecido renal e agrava a inflamação. Os radicais livres e as espécies reativas de oxigênio (ROS) ativam vias de sinalização que promovem a inflamação e a fibrose renal<sup>18</sup>.

Ademais, infecções urinárias podem estar associadas à formação de cálculos, particularmente os cálculos de estruvita, que são formados em ambientes alcalinos criados por bactérias produtoras de urease (como *Proteus mirabilis*)<sup>2,18</sup>. Tais microorganismos são capazes de formar biofilmes sobre os cálculos, protegendo-os da ação dos antibióticos e das células imunológicas. Esse ambiente promove uma inflamação crônica e complica o tratamento<sup>20</sup>.

Outra questão relevante da imunologia na litíase renal é que, em alguns casos, acontece uma reação autoimune desencadeada pela presença de cálculos ou pelos produtos de degradação dos tecidos<sup>18</sup>. A liberação de antígenos renais durante a lesão tecidual levar à formação de autoanticorpos, exacerbando a inflamação e a resposta imune. Ainda, a litíase renal apresenta uma forte relação com a doença de Crohn - autoimune. Tal ligação se dá devido ao fato da maior prevalência de cálculos renais em indivíduos que possuem a doença inflamatória intestinal, uma vez que a falha na absorção intestinal de citrato e magnésio culmina, também, em hipocitratúria e hipomagnesiúria - fatores causadores da litíase renal. Logo, enquanto na população em geral a prevalência de cálculos renais é de aproximadamente 15%, em portadores da doença de Crohn tal taxa é de cerca de 45%<sup>19</sup>.

Os aspectos imunológicos da litíase renal são complexos e envolvem uma interação entre a

inflamação local, a resposta imune sistêmica e os fatores microbianos. Assim, entender essa problemática ajuda no desenvolvimento de abordagens terapêuticas. Por exemplo, prescrevem-se medicamentos anti-inflamatórios e imunomoduladores a fim de reduzir a inflamação associada à doença; Já a terapia antibiótica e estratégias para romper biofilmes bacterianos podem ser utilizados em casos de cálculos associados a infecções<sup>18</sup>.

### Aspectos Histológicos

A formação de cálculos renais começa com a nucleação de cristais de sais minerais, como oxalato de cálcio, fosfato de cálcio, ácido úrico ou estruvita, os quais podem se formar no néfron, particularmente no túbulo coletor ou nos ductos coletores, e posteriormente agregarem-se para formar cálculos maiores. Nessa perspectiva, o início da litogênese envolve a nucleação heterogênea, na qual cristais se depositam em substâncias orgânicas, como proteínas, ou em lesões na superfície do epitélio renal. Com o tempo, tais cristais podem crescer em tamanho por meio da deposição adicional de sais minerais, levando à formação de um cálculo visível e eventualmente sintomático<sup>20,21</sup>.

Conseqüentemente, a presença de cristais desencadeia diversas alterações histológicas no tecido renal, incluindo microlesões nas células epiteliais dos túbulos renais - o que resulta em necrose celular, apoptose e descamação do epitélio - e inflamação local, visto que a irritação mecânica e química causada pelos cristais provoca uma resposta inflamatória caracterizada pela infiltração de células imunes como neutrófilos e macrófagos. Ainda, caso tal processo se torne crônico, ocorre a deposição de colágeno e outras proteínas da matriz extracelular no interstício renal, culminando em fibrose e comprometimento da função renal. Em alguns casos, a cicatrização pode levar à hiperplasia das células epiteliais, particularmente em áreas de dano repetido. Acerca das alterações vasculares, a presença de cálculos favorece a endotelite e, macroscopicamente e em maior gravidade, há chances de causar isquemia, uma vez que a

compressão mecânica dos vasos sanguíneos é capaz de comprometer o fluxo sanguíneo local<sup>20,21</sup>.

Outrossim, cada tipo de cálculo renal apresenta particularidades que influenciam em diferentes danos teciduais. Ou seja, cálculos de oxalato de cálcio geralmente têm uma estrutura cristalina com bordas pontiagudas, que acarretam maior irritação e lesão tecidual; Já os cálculos de fosfato de cálcio, que podem estar associados a condições como hiperparatireoidismo, também ocasionam lesões mecânicas; Cálculos de ácido úrico frequentemente são encontrados em pH urinário ácido e causam menos irritação direta; Quanto aos cálculos de estruvita, estes são associados a infecções urinárias, comumente exibem uma camada de biofilme bacteriano e formam estruturas coraliformes que preenchem grandes porções do sistema coletor renal<sup>20,21</sup>.

### Diagnóstico e Abordagem

Cólica renal, hematúria, disúria, polaciúria, dor na virilha, na região lombar, baixo ventre e testículos, compreendem aos principais sintomas da doença. Diante de um paciente em tais condições o médico deve certificar-se com o sinal de Giordano e atentar-se para obstruções nos ureteres, verificando infecção associada com comprometimento da função renal e solicitar conforme a necessidade os seguintes exames: hemograma, parcial de urina, cultura de urina, radiografia simples, ultrassonografia, urografia excretora, tomografia computadorizada<sup>20,21,22</sup>.

As manifestações clínicas podem variar conforme o tamanho, número, localização dos cálculos e o grau de obstrução presente. As formas mais comuns de apresentação no pronto-socorro incluem hematúria e dor, com infecções urinárias e insuficiência renal aguda, observada com menos recorrência<sup>20</sup>. A cólica ureteral é frequentemente descrita como uma dor intensa na região lombar ou no flanco, irradiando para a bexiga, testículos ou grandes lábios, causada pela obstrução do fluxo urinário que aumenta a pressão intraluminal e distende a cápsula renal<sup>20</sup>. Esses sintomas podem ser acompanhados por hematúria macroscópica, disúria, náuseas e

vômitos. Em casos de obstrução parcial ou total, a oligúria pode ocorrer, embora alguns pacientes podem não apresentar sintomas, mesmo com obstrução significativa. No exame físico, o paciente pode apresentar-se com expressão de dor, palidez, taquicardia e, ocasionalmente, hipertensão. Febre pode estar presente nos casos de litíase renal associada à infecção urinária<sup>20,21,22</sup>.

Quando a história clínica e o exame físico sugerem processo de litogênese, exames laboratoriais são indicados, como hemograma completo, parcial de urina com dosagem de ureia, creatinina, potássio sanguíneo, gasometria venosa e análise de urina tipo I<sup>20</sup>. A presença de hematúria pode indicar a passagem de um cálculo pelo trato urinário, enquanto leucocitúria pode sugerir infecção urinária. Níveis elevados de ureia, creatinina e potássio no sangue podem indicar obstrução aguda ou crônica do trato urinário. Os exames de imagem são essenciais para confirmar o diagnóstico de litogênese<sup>20,21,22</sup>.

A radiografia simples de abdome pode ser útil em emergências, onde qualquer opacificação nas áreas correspondentes aos rins, ureteres e bexiga, em um contexto clínico apropriado, pode sugerir a presença de cálculos radiopacos. Embora a maioria dos cálculos apareçam radiopacos, cálculos menores ou sobrepostos a estruturas ósseas podem não ser detectados. A ultrassonografia dos rins e vias urinárias, além de identificar cálculos, pode revelar a presença de dilatação pielocalicial, sendo especialmente indicada para gestantes, por não utilizar radiação. A combinação de radiografia simples e ultrassom pode fornecer informações semelhantes às da tomografia computadorizada (TC) isolada<sup>20,21,22</sup>.

A TC é atualmente o exame de escolha, devido à sua alta sensibilidade e especificidade, embora nem todos os serviços de emergência dispõem desse recurso. Em geral, a TC não necessita de contraste intravenoso e pode detectar não apenas o cálculo, mas também o ponto e o grau de obstrução. O uso de contraste pode ser necessário em casos de suspeita de cálculos de indinavir, que são radiolucentes e apresentam poucos sinais de obstrução. Outra

vantagem adicional da TC consiste em não requerer preparo intestinal<sup>20,21,22</sup>.

Em atendimentos ambulatoriais, o médico geralmente atende pacientes em uma das seguintes situações: após um episódio agudo de cólica renal, durante a investigação de litíase diagnosticada incidentalmente em exames de rotina, após eliminação espontânea de um cálculo, sob investigação de hematúria ou na avaliação de insuficiência renal. Nesse contexto, o foco deve concentrar-se na identificação e causa da formação dos cálculos, determinando a precisão de remoção cirúrgica ou eliminação espontânea em consonância com a avaliação da presença de malformações do trato urinário<sup>20,22</sup>.

### Tratamento

Para o tratamento da litíase renal, especialmente em episódios agudos de cólica renal, convém a realização da forma conservadora, com o uso de medicação intravenosa. O controle da dor geralmente obtém-se por efeito de analgesia com anti-inflamatórios da classe não esteroidais (AINH), em casos de intensificação da dor, há utilização de analgésicos intravenosos mais potentes como meperidina e morfina, opioides entram como segunda linha de tratamento. Os AINH ainda ajudam, positivamente, na redução do espasmo ureteral, contribuindo para o alívio da dor<sup>23,24</sup>.

No entanto, apesar dos benefícios dos AINH para o manejo clínico, eles induzem a diminuição da filtração glomerular e pioram uma disfunção renal preexistente. Todavia não se recomenda hiper hidratação para pacientes com cólica renal aguda, pois isso pode aumentar o fluxo urinário e a pressão intratubular, agravando a dor. Em casos de desidratação causada por vômitos ou incapacidade de ingerir líquidos devido à dor intensa, pode-se administrar solução fisiológica a 0,9% por via intravenosa para hidratação. Após o controle inicial, o paciente deve ser orientado a procurar um nefrologista para acompanhamento ambulatorial e não deve ser incentivado a consumir água em excesso, pois isso pode desencadear um novo episódio de dor. O paciente também deve ser instruído a guardar quaisquer cálculos eliminados para

análise futura. E em casos de infecção do trato urinário, dor intratável, hematúria macroscópica intensa e obstrução do trato urinário, o paciente deverá ser internado<sup>23,24</sup>.

Para diferentes condições, abordagens e orientações diferentes. Para situações de hipercalciúria orienta-se restrição do consumo de sódio e proteínas de origem animal e uso de diuréticos tiazídicos, como a hidroclorotiazida. Já para ambientes de hiperuricosúria ordena-se a restrição de purinas na dieta, na tentativa de alcalinização urinária com citrato de potássio para atingir um pH urinário entre 6,5 e 7, evitando ultrapassar esses valores para prevenir a precipitação de fosfato de cálcio<sup>2</sup>. Para condições de hipocitratúria recomenda-se o aumento do consumo de alimentos ricos em citrato, como limão e laranja e ingestão de citrato de potássio. Hiperossalúria: restrição de alimentos que contêm oxalato, como espinafre, beterraba e chocolate e suspender o uso de vitamina C. Dentre orientações dietéticas gerais, a inclusão da ingestão adequada de líquidos, predominantemente água, torna-se fundamental, visando assim um volume urinário entre 2 e 2,5 litros por dia<sup>23,24</sup>.

Para mitigar a cristalização urinária de solutos em pacientes com litíase por cistina, o volume urinário deve ser maior, em torno de 4 litros por dia com o objetivo de reduzir a concentração urinária de cistina, seguido da supressão do consumo de alimentos industrializados com alto teor de sódio. Ademais, recomenda-se a administração de alfa-bloqueador, como a tamsulosina para relaxar os músculos lisos do ureter, ajudando a facilitar a passagem dos cálculos renais, em casos mais graves convém intervenção cirúrgica para remoção ou desobstrução dos cálculos urinários. As técnicas mais comumente utilizadas hoje incluem: litotripsia, ureteroscopia, nefrolitotomia percutânea e cirurgia aberta<sup>23,24</sup>.

A litotripsia extracorpórea acontece por ondas de choque (LECO), onde há um equipamento que emite ondas de choque para fragmentar os cálculos em pedaços menores, permitindo sua eliminação natural pelo corpo. Outro procedimento que envolve a inserção de

um ureteroscópio através da uretra até o local onde o cálculo está localizado é a ureteroscopia. Dependendo do tamanho do cálculo, ele pode ser fragmentado com laser ou recolhido diretamente com uma pinça se puder passar pelo canal. Já na nefrolitotomia percutânea ocorre a realização de uma pequena incisão na pele para a inserção de instrumentos por meio de um acesso percutâneo até a pelve renal, dessa forma os cálculos passam pela fragmentação e remoção com laser ou outros equipamentos. Na técnica de cirurgia aberta, na atualidade cada vez mais incomum devido às abordagens minimamente invasivas disponíveis, compete de utilização para casos complexos ou quando outras técnicas inviabilizam o processo<sup>23,24</sup>.

Após os procedimentos cirúrgicos há colocação de um cateter duplo J com a finalidade de aliviar as obstruções ureterais, facilitar a drenagem urinária, proteção do trato urinário e prevenção de complicações pós cirúrgicas. Essas técnicas permitem a remoção eficaz dos cálculos renais, com a escolha do método dependendo do tamanho, localização e composição dos cálculos, bem como das características clínicas do paciente<sup>23,24</sup>.

## CONCLUSÃO

---

A partir do estudo verifica-se a importância de conhecer os fatores de risco, aspectos morfofuncionais como a embriogênese adequada e o processo de composição e formação dos cálculos dentro do trato urinário com o fito de identificar a origem do problema. Saber correlacionar com os principais sintomas, sobretudo, dor lombar, disúria, hematúria, polaciúria e quais exames solicitar conforme o quadro clínico. Critérios esses essenciais para distinguir uma litíase de um processo infeccioso ou os dois em conjunto, e assim, obter maior êxito no manejo, na abordagem, nas orientações a na escolha do tratamento correto para cada paciente a fim de prevenir possíveis complicações. Destarte, quanto mais cedo diagnosticar, melhor prognóstico e qualidade de vida aos cidadãos.

## REFERÊNCIAS

- 1-Nardoza JA, Filho ZM, Reis RB. Urologia fundamental. 1st ed. São Paulo: Planmark; 2010. 197 p. Available from: <https://pergamum.ufpel.edu.br/pergamumweb/vinculos/000078/00007885.pdf>
- 2- Brito PRS, Silva RM, Silva NA, Brito NCS, Pereira LPS, Morais SAA, Nascimento MCO, Gonçalves ASSA, Dantas TKER, Brito MCS, Araujo PMO, Souza IGL. Litíase renal: uma visão abrangente da composição e modalidades terapêuticas. *Braz J Implantol Health Sci.* 2024;6(4):799-809. Available from: [file:///C:/Users/thy\\_c/Downloads/LITIASE\\_RENAL\\_UMA\\_VISAO\\_ABRANGENTE\\_DA\\_COMPOSICAO\\_E.pdf](file:///C:/Users/thy_c/Downloads/LITIASE_RENAL_UMA_VISAO_ABRANGENTE_DA_COMPOSICAO_E.pdf)
- 3- Hall JE, Hall ME. Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica. 13th ed. p. 965-966.
4. Johnson RJ. Nefrologia clínica: abordagem abrangente. 5th ed. p. 1719.
5. Dourmashkin RL, Solomon AA. Litíase do trato urinário superior: uma complicação frequente da estenose uretral. *J Urol [Internet].* 1942 Aug 1 [cited 2024 Sep 9];48(2):196–203. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)70699-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)70699-4)
6. Johnson RJ. Nefrologia clínica: abordagem abrangente. 5th ed. p. 1722.
7. Johnson RJ. Nefrologia clínica: abordagem abrangente. 5th ed. p. 1490-1501.
8. Silva RT, Souza ML. Fatores de risco e prevenção de litíase renal. *Rev Bras Nefrol.* 2020;42(3):180-186.
9. Kumar V, Aster JC, Abbas AK. Robbins & Cotran Patologia: bases patológicas das doenças. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2021. 1421 p.
10. Medgrupo-Medcurso. Doenças tubulointersticiais e vasculares dos rins. Medyn Editora; 2017.
11. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-281. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>
12. Edvardsson VO, Bjornsson B, Palsson R, et al. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(10):1923–1942.
13. Williams EL, Milliner DS, Vick NA, et al. Primary hyperoxaluria type 1: update and additional mutation analysis of the AGXT gene. *Hum Mutat.* 2009;30(6):910–917.
14. Devuyt O, Thakker RV. Dent's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5(1):28.
15. Claverie MF, Ramos TE, García NV. Dent's disease: clinical features and molecular basis. *Pediatr Nephrol.* 2010;26(5):693–704.
16. Peres LAB, Suldotski MT, Yassuda FP, Beppu APK, Araújo JER, Vicenzi G, Yamamoto RYT. Análise química de cálculo em pacientes com nefrolitíase. *Braz J Nefrol.* 2009;2:96-99.
17. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunologia celular e molecular. Illustrations by David L. Baker, Alexandra Baker. Translation by Tatiana Ferreira Robaina et al. 8th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015. p. 103-134.
18. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunologia celular e molecular. Illustrations by David L. Baker, Alexandra Baker. Translation by Tatiana Ferreira Robaina et al. 8th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015. p. 726-732.
19. Viana MLL, Pontes RMA, Garcia WE, Fávero ME, Prete DC, Matsuo T. Doença de Crohn e cálculo renal: muito mais que coincidência?. *Arq Gastroenterol.* 2007;44(3):210–214. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032007000300006>
20. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. Nefrologia clínica: abordagem abrangente. Scientific review: Alexandre Silvestre Cabral. Translation: Anderson Roberto Oliveira de Sousa.
21. Junqueira LC, Carneiro J. Histologia básica. 12th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. p. 367-384.
22. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. Nefrologia clínica: abordagem abrangente. Scientific review: Alexandre Silvestre Cabral. Translation: Anderson Roberto Oliveira de Sousa. 5th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. p. 1914-1947.
23. Resende J, Dutra JA, et al. Tratamento dos cálculos urinários. Available from: <https://www.urologiauerj.com.br/livro-uro/capitulo-23.pdf>. Accessed 2024 Jun 30.
24. Souza PM, et al. Clínica Médica USP Vol. 3. 1st ed. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2009. p. 777-782.